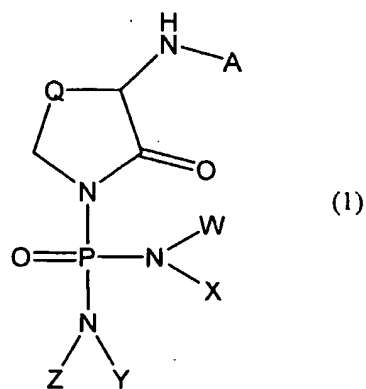


〔繞葉有〕



(57) 要約:

一般式 (1)



(式中、例えば、Aは水素原子、又は低級アルキル基等の置換基を示し、W、X、Y及びZはそれぞれ独立して水素原子、又は低級アルキル基、アリール基、アリールアシル基、アリールアミノカルボニル基等の置換基を示し、Qは

—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—(nは0～3を示す)を示す。)

で表される新規α-アミノ-N-(ジアミノホスフィニル)ラクタム誘導体又はその塩、及び前記誘導体又はその塩を有効成分とする骨髄抑制の治療剤及び予防剤、感染症治療剤、白血球数増加剤並びにジペプチジルペプチダーゼI V阻害剤を開示する。

## 明 細 書

新規 $\alpha$ -アミノ-N-（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体

## 5 技術分野

- 本発明は、新規な $\alpha$ -アミノ-N-（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体、その塩、その水和物又はその溶媒和物並びに該化合物を含有する医薬組成物に関する。本発明化合物は、骨髄抑制に対する予防又は治療剤、感染症の予防又は治療剤、並びに白血球数増加剤として有用な化合物としても期待される。更に、本
- 10 発明化合物はジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害作用を有することにより、ジペプチジルペプチダーゼ I V が関与していると考えられる疾病、例えば免疫調節剤、ホルモン調節剤、抗 H I V 剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗リウマチ剤、2 型糖尿病などの治療又は予防に有用な化合物としても期待される。

## 背景技術

- 15 種々の原因により骨髄機能が抑制されることで、全身状態が重篤化し、生命が脅かされる状態に陥ることが知られている。これら骨髄抑制状態の病態として再生不良性貧血、血小板減少症、白血球減少症等が知られている。

- このうち白血球減少症の発症機序には白血球の産生低下と、白血球の破壊亢進が挙げられる。白血球の産生低下をきたす要因としては、先天性疾患、放射線照
- 20 射、再生不良性貧血、抗腫瘍剤や抗生物質などの投与等が挙げられる。一方白血球の破壊機能の亢進をきたす要因としては、感染症、免疫異常などが挙げられる。

- 白血球減少症の治療薬としては、現在のところ、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、マクロファージコロニー刺激因子（M-CSF）が有効である。一方、赤血球減少症治療薬に対しては、エリスロポエチンが使用されている。血小
- 25 板減少症に対してはインターロイキン-6、インターロイキン-11、トロンボポエチンなどが医薬品として使用されつつある。更に、骨髄抑制治療薬としては顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）などが応用されつつある。

また、細菌や真菌等の感染症の防御効果が認められる化合物としては、例えば、

糖の1位にN-アシル-N-アルキルアミノ基が置換した化合物が知られている  
(特公平1-40036号公報)。

- 一方、ジペプチジルペプチダーゼIVは、N末端側から2番目がプロリン若しくはアラニンであるタンパクやペプチドのN末端ジペプチドを切り出すセリンプロテアーゼである。ジペプチジルペプチダーゼIVは哺乳類では、肝、腎、小腸、血液細胞など様々な臓器に存在する。生物学的役割はまだ完全には確立されていないが、ニューロペプチドやホルモンの代謝、T細胞の活性化、HIVのリンパ細胞への侵入などに関与していると考えられている (Immunol. Today, Vol. 15, 180-184 (1994) 及び J. Clin. Invest., Vol. 78, 906-913 (1994) 参照)。そのためジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤はホルモン調節剤、免疫調節剤、炎症剤、抗アレルギー剤、抗リウマチ剤、抗HIV剤等としての応用が期待される。また、最近では脾臓インシュリン分泌の刺激因子であるグルカゴン様ペプチド-1がジペプチジルペプチダーゼIVにより不活化されることが明らかになり、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤は2型糖尿病治療剤としても期待されている (Diabetes, Vol. 47, p1253 (1998) 参照)。

- 白血球などの血液細胞に関する作用とジペプチジルペプチダーゼIV阻害作用を併せ持つ化合物としては、ホウ素を含有するジペプチドである Val-boroPro が知られている (国際公開第94/03055号参照)。しかし、このホウ素を分子内に有する化合物群は中性緩衝液中で活性中心のホウ素にアミンが配位するため活性が低下すること (J. Am. Chem. Soc., Vol. 116, p10860 (1994) 参照)、及び他の酵素との選択性が低いこと (J. Med. Chem., Vol. 39, p2087 (1996) 参照) が報告されており、この化合物の医薬品としての開発は容易でなく、また本発明化合物とは骨格的に明らかに異なるものである。本発明化合物の類似骨格のものとジペプチジルペプチダーゼIV阻害作用を有するスルフォスチン並びにその類縁体が知られている (国際公開第99/25719号及び特開2000-327689号公報参照)。

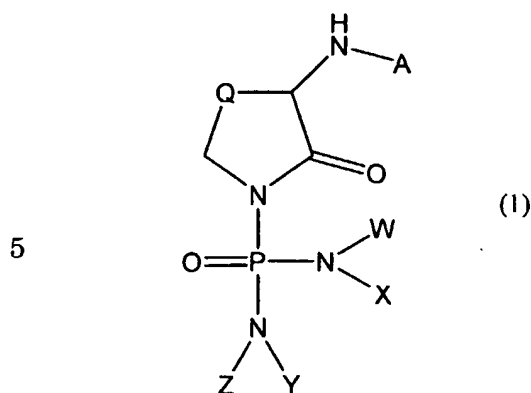
発明の開示

本発明の目的は、骨髄抑制に対する予防剤又は治療剤、感染症治療剤並びに白血球増加剤として使用するための新規な $\alpha$ -アミノ-N-(ジアミノホスフィニル)ラクタム誘導体を提供することにある。また、本発明の目的はジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害作用を有する新規な $\alpha$ -アミノ-N-(ジアミノホスフィニル)ラクタム誘導体及びこれらを活性成分として含有する薬学的組成物を提供することにある。

本発明者らは、スルフォスチン誘導体について鋭意研究を行ったところ、一般式 (1) に示される新規な $\alpha$ -アミノ-N-(ジアミノホスフィニル)ラクタム誘導体及びその薬理学的に許容し得る塩が白血球増多作用を有し、かつ血小板数に影響を与えないことを見い出した。より詳細に説明すると、一般式 (1) に示される新規な $\alpha$ -アミノ-N-(ジアミノホスフィニル)ラクタム誘導体及びその薬理学的に許容し得る塩について、制癌剤によって誘導された骨髄機能抑制モデルマウスを用いて、白血球減少症を回復・治癒させる作用効果を確認し、更に正常マウスを用いて、白血球数増多作用を有すること及び血小板数に対して影響を与えないことを確認した。これらのことにより、本発明化合物は骨髄抑制性疾患に対しての予防剤並びに治療剤、白血球数増加剤、及び感染症治療剤の有効成分となり得ること、また血小板に対してなんら影響を与えないことから有用性がより高いことを見い出した。更に、本発明者らは、一般式 (1) に示される新規な $\alpha$ -アミノ-N-(ジアミノホスフィニル)ラクタム誘導体及びその薬理学的に許容し得る塩がジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害作用を有することも合わせて見い出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は次の (1) ~ (22) に関するものである。

(1) 下記一般式 (1)



- (式中、Aは水素原子、低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルケニル基、又はシクロアルキル基を示し、それぞれの基は置換されてもよく、置換される場合には低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ヘテロアリールアミノ基、低級アシルアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基又は低級アルキルアミノカルボニル基で置換されることを示す；W、X、Y及びZはそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、低級アシル基、アリールアシル基、ヘテロアリールアシル基、低級アルキルアミノカルボニル基、又はアリールアミノカルボニル基を示し、それぞれの基は置換されてもよく、置換される場合には低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルコキシ基、アリールオキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルバモイル基、又は低級アルキルアミノカルボニル基で置換されることを示し、又はWとX、若しくはYとZの一方又は両方が、飽和又は不飽和の炭素-炭素結合、又は窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1～3個含む飽和又は不飽和の炭素-炭素結合を介して環状基を形成し、それぞれの基は無置換又は置換されてもよく、置換される場合には低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、

又はカルボキシ基からなるグループから選択される置換基で置換されることを示し、環を形成しないW、X又はY、Zは前述の置換基を有することを示す；Qは $-(CH_2)_n-$ （nは0～3を示す）を示す。）で表わされる $\alpha$ -アミノ-N-（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

- 5   （2）一般式（1）において、Aが水素原子又は低級アルキル基を示し、低級アルキル基は置換されてもよく、置換される場合にはアリール基若しくはヘテロアリール基で置換されることを示す、（1）記載の $\alpha$ -アミノ-N-（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

- （3）一般式（1）において、Aが水素原子を示し、W、X、Y及びZがそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル基、アリール基、低級アシル基、アリールアシル基、低級アルキルアミノカルボニル基、又はアリールアミノカルボニル基を示し、それぞれの基は置換されてもよく、置換される場合には低級アルキル基、アリール基、低級アルコキシ基、アリールオキシ基、カルボキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルバモイル基、又は低級アルキルアミノカルボニル  
10   基で置換されることを示し、Qは $-(CH_2)_n-$ （nは0～3を示す）を示す、（1）記載の $\alpha$ -アミノ-N-（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

- （4）一般式（1）において、Aが水素原子を示し、W、X、Y及びZがそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル基、フェニル基、4-メトキシフェニル基、  
20   アセチル基、ブタノイル基、フェニルアセチル基、3-フェニルプロパノイル基、フェノキシアセチル基、t-ブチルアセチル基、シクロヘキサンカルボニル基、シンナモイル基、ベンゾイル基、4-メトキシベンゾイル基、4-ニトロベンゾイル基、4-フルオロベンゾイル基、テノイル基、エチルアミノカルボニル基、又はフェニルアミノカルボニル基を示し、Qは $-(CH_2)_n-$ （nは0～3を示す）を示す、（1）記載の $\alpha$ -アミノ-N-（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。  
25

- （5）一般式（1）において、Aが水素原子を示し、W、X、Y及びZがそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル基、フェニル基、4-メトキシフェニル基、アセチル基、ブタノイル基、フェニルアセチル基、3-フェニルプロパノイル基、

フェノキシアセチル基、*t*-ブチルアセチル基、シクロヘキサンカルボニル基、シンナモイル基、ベンゾイル基、4-メトキシベンゾイル基、4-ニトロベンゾイル基、4-フルオロベンゾイル基、テノイル基、エチルアミノカルボニル基、又はフェニルアミノカルボニル基を示し、Qが $-(CH_2)_2-$ （エチレン基）を示す、（1）記載の $\alpha$ -アミノ-N-（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

（6）一般式（1）において、Aが水素原子を示し、W、X、Y及びZが全て水素原子を示し、Qが $-(CH_2)_n-$ （*n*は0～3を示す）を示す、（1）記載の $\alpha$ -アミノ-N-（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

（7）一般式（1）において、Aが水素原子を示し、W、X、Y及びZは全て水素原子を示し、Qが $-(CH_2)_2-$ （エチレン基）を示す、（1）記載の $\alpha$ -アミノ-N-（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

（8）一般式（1）において、Aが水素原子を示し、W、X、Y及びZは全て水素原子を示し、Qが $-CH_2-$ （メチレン基）を示す、（1）記載の $\alpha$ -アミノ-N-（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

（9）一般式（1）において、Aが低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルケニル基、又はシクロアルキル基を示し、それぞれの基は置換されてもよく、置換される場合には低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、又は低級アルキルアミノカルボニル基で置換されることを示し、W、X、Y及びZがそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル基、アリール基、シクロアルキル基、低級アシル基、アリールアシル基、ヘテロアリールアシル基、低級アルキルアミノカルボニル基、又はアリールアミノカルボニル基を示し、それぞれの基は置換されてもよく、置換される場合には低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルコキシ基、アリールオ



キシ基、カルボキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルバモイル基、又は低級アルキルアミノカルボニル基で置換されることを示し、Qは

—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—(nは0～3を示す)を示す、(1)記載のα-アミノ-N-(ジアミノホスフィニル)ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

- 5 (10) 一般式(1)において、Aが低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルケニル基、又はシクロアルキル基を示し、それぞれの基は置換されてもよく、置換される場合には低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、又は低級アルキルアミノカルボニル基で置換されることを示し、W、X、Y及びZが全て水素原子を示し、Qは

—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—(nは0～3を示す)を示す、(1)記載のα-アミノ-N-(ジアミノホスフィニル)ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

- (11) 一般式(1)において、Aが低級アルキル基、又はシクロアルキル基を示し、それぞれの基は置換されてもよく、置換される場合には低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、又は低級アルキルアミノカルボニル基で置換されることを示し、W、X、Y及びZは全て水素原子を示し、Qは

- 20 —(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—(nは0～3を示す)を示す、(1)記載のα-アミノ-N-(ジアミノホスフィニル)ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

- (12) 一般式(1)において、Aが低級アルキル基、又はシクロアルキル基を示し、それぞれの基は置換されてもよく、置換される場合にはアリール基又はヘテロアリール基で置換されることを示し、W、X、Y及びZは全て水素原子を示し、Qは—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—(nは0～3を示す)を示す、(1)記載のα-アミノ-N-(ジアミノホスフィニル)ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

(13) 一般式(1)において、Aがフェニル基、又は2-フリル基で置換されてもよいメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、又はn-ブチ

ル基を示し、W、X、Y及びZはすべて水素原子を示し、Qは $-(CH_2)_n-$  (nは0～3を示す)を示す、(1)記載の $\alpha$ -アミノ-N-(ジアミノホスフィニル)ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

(14)一般式(1)において、Aがフェニル基、又は2-フリル基で置換されてもよいメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、又はn-ブチル基を示し、W、X、Y及びZはすべて水素原子を示し、Qは $-(CH_2)_n-$  (nは1又は2)を示す、(1)記載の $\alpha$ -アミノ-N-(ジアミノホスフィニル)ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

(15)前記(1)～(14)のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする哺乳動物の医薬品又は疾病の予防若しくは治療剤。

(16)前記(1)～(14)のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする骨髄抑制性疾患の予防又は治療剤。

(17)前記(1)～(14)のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする白血球減少症の予防又は治療剤。

(18)前記(1)～(14)のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする感染症の予防又は治療剤。

(19)前記(1)～(14)のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする白血球増加剤。

(20)前記(1)～(14)のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とするジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤。

(21)前記(1)～(14)のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする免疫調節剤、ホルモン調節剤、抗炎症剤、抗HIV剤、抗アレルギー剤、又はリウマチ予防又は治療剤。

(22)前記(1)～(14)のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする2型糖尿病の予防又は治療剤。

発明を実施するための最良の形態

本発明において、低級アルキル基とは炭素数1～6の直鎖若しくは分岐鎖のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、n-

ヘキシル基等を挙げることができる。これらのうち、好ましい基としてはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基を挙げることができる。

- 本発明において、アリール基とは炭素数6～14の芳香族炭化水素基を示し、
- 5 例えばフェニル基、ビフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等を挙げることができる。これらのうち、好ましい基としてはフェニル基を挙げることができる。

- 本発明において、ヘテロアリール基とはヘテロ原子として窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を同一又は異なるヘテロ原子として1～3個含む複素芳香族5～7
- 10 員環を示し、例えばフリル基、チエニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、インドリル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基等を挙げることができる。これらのうち、好ましい基としてはピリジル基、フリル基を挙げることができる。

- 本発明において、低級アルコキシ基とは低級アルキルオキシ基のことで、低級
- 15 アルキル基は前述の通り、炭素数1～6の直鎖若しくは分岐鎖のアルキル基を示し、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*tert*-ブトキシ基等を挙げることができる。これらのうち、好ましい基としてはメトキシ基、エトキシ基を挙げることができる。

- 20 本発明において、アリールオキシ基のアリール基は前述の通り、炭素数6～14の芳香族炭化水素基を示し、例えば、フェノキシ基、ナフトキシ基等を挙げることができる。これらのうち、好ましい基としてはフェノキシ基を挙げることができる。

- 本発明において、低級アルケニル基とは炭素数2～6の直鎖若しくは分岐鎖の
- 25 アルケニル基を示し、例えばビニル基、アリル基、イソプロペニル基、3-ブテニル基等を挙げることができる。

本発明において、シクロアルキル基とは炭素数3～8の飽和環状炭化水素基を示し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基を挙げることができる。これら

のうち、好ましい基としてはシクロペンチル基、シクロヘキシル基を挙げることができる。

本発明において、ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を示す。これらのうち、好ましい原子としてはフッ素原子、塩素原子を挙げ  
5 ることができる。

本発明において、低級アシル基とは低級アルキルカルボニル基、低級アルケニルカルボニル基及び低級シクロアルキルカルボニル基を示し、更には前述の低級アルキル、低級アルケニル及び低級シクロアルキルにカルボニルが結合した基を示し、例えばアセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、ペンタノイル基、ア  
10 クリロイル基、クロトニル基、シクロプロパンカルボニル基、シクロブタンカルボニル基、シクロペンタンカルボニル基、シクロヘキサンカルボニル基、シクロヘプタンカルボニル基等が挙げられる。これらのうち、好ましい基としてはアセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、アクリロイル基、シクロペンタンカルボニル基、シクロヘキサンカルボニル基を挙げることができる。

15 本発明において、低級アルキルアミノ基とは前述の低級アルキル基が結合したアミノ基を示し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、n-ブチルアミノ基、n-ヘキシルアミノ基等を挙げることができる。これらのうち、好ましい基としてはメチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基を挙げることができる。

20 本発明において、ジ低級アルキルアミノ基とは前述の低級アルキル基が二つ結合したアミノ基を示し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジn-プロピルアミノ基等を挙げることができる。これらのうち、好ましい基としてはジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基を挙げることができる。

本発明において、低級アシルアミノ基とは前述の低級アシル基が結合したアミ  
25 ノ基を示し、例えばアセチルアミノ基、プロパノイルアミノ基、ブタノイルアミノ基、ペンタノイルアミノ基等を挙げることができる。これらのうち、好ましい基としてはアセチルアミノ基を挙げることができる。

本発明において、低級アルコキシカルボニル基とは前述の低級アルコキシ基にカルボニルが結合した基を示し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボ

ニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基等を挙げることができる。これらのうち、好ましい基としてはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基を挙げることができる。

- 5 本発明において、低級アルキルアミノカルボニル基とは前述の低級アルキルアミノ基にカルボニルが結合した基を示し、例えばメチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、*n*-プロピルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、*n*-ブチルアミノカルボニル基、*n*-ヘキシルアミノカルボニル基等を挙げることができる。これらのうち、好ましい基としてはメチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、*n*-プロピルアミノカルボニル基を
- 10 挙げることができる。

本発明において、アリールアシル基とは前述のアリール基が結合したアシル基を示し、例えばベンゾイル基、ナフトイル基等を挙げることができる。これらのうち、好ましい基としてはベンゾイル基を挙げることができる。

- 15 本発明において、ヘテロアリールアシル基とは前述のヘテロアリール基が結合したアシル基を示し、例えばテノイル基、フロイル基、ニコチノイル基等を挙げることができる。これらのうち、好ましい基としてはテノイル基を挙げることができる。

- 本発明において、アリールアミノ基とは前述のアリール基にアミノ基が結合した基を示し、例えばフェニルアミノ基、ビフェニルアミノ基、ナフチルアミノ基、アントリルアミノ基、フェナントリルアミノ基等を挙げることができる。これらのうち、好ましい基としてはフェニルアミノ基を挙げることができる。
- 20

- 本発明において、ヘテロアリールアミノ基とは前述のヘテロアリール基にアミノ基が結合した基を示し、例えばフリルアミノ基、チエニルアミノ基、イミダゾリルアミノ基、オキサゾリルアミノ基、チアゾリルアミノ基、ピリジルアミノ基、インドリルアミノ基、ピリミジニルアミノ基、ピリダジニルアミノ基等を挙げることができる。これらのうち、好ましい基としてはピリジルアミノ基、フリルアミノ基を挙げることができる。
- 25

本発明において、アリールアミノカルボニル基とは前述のアリール基にアミノ

カルボニル基が結合した基を示し、例えばフェニルアミノカルボニル基、ピフェニルアミノカルボニル基、ナフチルアミノカルボニル基、アントリルアミノカルボニル基、フェナントリルアミノカルボニル基等を挙げることができる。これらのうち、好ましい基としてはフェニルアミノカルボニル基を挙げることができる。

- 5 本発明において、飽和又は不飽和の炭素-炭素結合又は窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1～3個含む飽和又は不飽和の炭素-炭素結合を介して環状基を形成することとは、3～8員環の環状基、好ましくは4～7員環の環状基を形成することが挙げられる。ここで、飽和又は不飽和の炭素-炭素結合を介して環状基を形成することとは、例えばピロリジニル基、ピペリジル
- 10 基、ピロリニル基、ピロリル基を形成することを示す。また、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1～3個含む飽和又は不飽和の炭素-炭素結合を介して環状基を形成することとは、例えばピペラジニル基、モルフォリニル基、イミダゾリニル基、イミダゾリル基等を形成することを示す。

- 本発明において、 $-(CH_2)_n-$ で表されるアルキレン鎖はnが0～3を示し、ラクタム環の大きさとしては4～7員環で、好ましくはnが1又は2（メチレン基又はエチレン基）である。
- 15

- 一般式（1）で表される化合物は不斉炭素と化合物によっては不斉リン原子を有することにより、単一の光学活性体、ラセミ体あるいは光学異性体の混合物として存在する。そのような化合物は光学活性体、ラセミ体又は光学異性体の混合物として得られる。本発明の化合物は、これら光学活性体、ラセミ体若しくは光学異性体の混合物のいずれも包含することとして理解されるべきである。
- 20

- 本発明化合物の薬理学的に許容し得る塩としては、塩酸、硫酸等の鉱酸との塩、酢酸、安息香酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、ベンゾイルクエン酸などのアシルクエン酸、乳酸、ベンゾイル乳酸などのアシル乳酸、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸などのアシル酒石酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸との塩、またナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム等の無機金属等の無機塩基との塩、メチルアミン、エチルアミン、ジエタノールアミン等の有機アミン塩などが挙げられる。これらの塩は常法に従って製造することができる。
- 25

なお、一般式(1)の化合物においては、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸等の2塩基酸による塩が化合物の安定性に寄与することが示された。

一般式(1)で表される化合物としては、例えば以下のような化合物が挙げられる。

- 5 (1) (3S) - 3 - アミノ - 1 - ジアミノホスフィニル - 2 - ピペリドン  
(2) (3S) - 3 - メチルアミノ - 1 - ジアミノホスフィニル - 2 - ピペリドン  
(3) (3S) - 3 - (n - プロピル) アミノ - 1 - ジアミノホスフィニル - 2 - ピペリドン
- 10 (4) (3S) - 3 - イソプロピルアミノ - 1 - ジアミノホスフィニル - 2 - ピペリドン  
(5) (3S) - 3 - (n - ブチル) アミノ - 1 - ジアミノホスフィニル - 2 - ピペリドン  
(6) (3S) - 3 - フェニルアミノ - 1 - ジアミノホスフィニル - 2 - ピペリ
- 15 ドン  
(7) (3S) - 3 - (2 - ピリジル) アミノ - 1 - ジアミノホスフィニル - 2 - ピペリドン  
(8) (3S) - 3 - (3 - ブテニル) アミノ - 1 - ジアミノホスフィニル - 2 - ピペリドン
- 20 (9) (3S) - 3 - シクロヘキシルアミノ - 1 - ジアミノホスフィニル - 2 - ピペリドン  
(10) (3S) - 3 - ベンジルアミノ - 1 - ジアミノホスフィニル - 2 - ピペリドン  
(11) (3S) - 3 - (4 - メトキシベンジル) アミノ - 1 - ジアミノホスフ
- 25 イニル - 2 - ピペリドン  
(12) (3S) - 3 - (4 - クロロベンジル) アミノ - 1 - ジアミノホスフィニル - 2 - ピペリドン  
(13) (3S) - 3 - フルフリルアミノ - 1 - ジアミノホスフィニル - 2 - ピペリドン

- (14) (3S) - 3 - (カルボキシメチル) アミノ-1-ジアミノホスフィニル-2-ピペリドン
- (15) (3S) - 3 - (メトキシカルボニルメチル) アミノ-1-ジアミノホスフィニル-2-ピペリドン
- 5 (16) (3S) - 3 - (カルバモイルメチル) アミノ-1-ジアミノホスフィニル-2-ピペリドン
- (17) (3S) - 3 - (メチルアミノカルボニルメチル) アミノ-1-ジアミノホスフィニル-2-ピペリドン
- (18) (3S) - 3 - (2-メトキシエチル) アミノ-1-ジアミノホスフィニル-2-ピペリドン
- 10 (19) (3S) - 3 - (2-ヒドロキシエチル) アミノ-1-ジアミノホスフィニル-2-ピペリドン
- (20) (3S) - 3 - (2-クロロエチル) アミノ-1-ジアミノホスフィニル-2-ピペリドン
- 15 (21) (3S) - 3 - (2-アミノエチル) アミノ-1-ジアミノホスフィニル-2-ピペリドン
- (22) (3S) - 3 - (2-(メチルアミノ)エチル) アミノ-1-ジアミノホスフィニル-2-ピペリドン
- (23) (3S) - 3 - (2-(ジメチルアミノ)エチル) アミノ-1-ジアミノホスフィニル-2-ピペリドン
- 20 (24) (3S) - 3 - (2-(フェニルアミノ)エチル) アミノ-1-ジアミノホスフィニル-2-ピペリドン
- (25) (3S) - 3 - (2-(2-ピリジルアミノ)エチル) アミノ-1-ジアミノホスフィニル-2-ピペリドン
- 25 (26) (3S) - 3 - (2-(アセチルアミノ)エチル) アミノ-1-ジアミノホスフィニル-2-ピペリドン
- (27) (3S) - 3 - アミノ-1-ビス(メチルアミノ)ホスフィニル-2-ピペリドン
- (28) (3S) - 3 - アミノ-1-ビス(エチルアミノ)ホスフィニル-2-



ピペリドン

(29) (3S) - 3-アミノ-1-ビス (n-プロピルアミノ) ホスフィニル  
- 2-ピペリドン

(30) (3S) - 3-アミノ-1-ビス (n-ヘキシルアミノ) ホスフィニル  
5 - 2-ピペリドン

(31) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ (n-プロピルアミノ) ホスフィニル  
- 2-ピペリドン

(32) (3S) - 3-アミノ-1-ビス (ベンジルアミノ) ホスフィニル-2  
-ピペリドン

10 (33) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ (ベンジルアミノ) ホスフィニル-  
2-ピペリドン

(34) (3S) - 3-アミノ-1-ビス ((3-ピリジルメチル) アミノ) ホ  
スフィニル-2-ピペリドン

(35) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((3-ピリジルメチル) アミノ)  
15 ホスフィニル-2-ピペリドン

(36) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((カルボキシメチル) アミノ) ホ  
スフィニル-2-ピペリドン

(37) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((n-プロピルアミノカルボニル  
メチル) アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン

20 (38) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((1-カルボキシエチル) アミ  
ノ) ホスフィニル-2-ピペリドン

(39) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((1-(n-プロピルアミノカル  
ボニル) エチル) アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン

(40) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((1-(n-プロピルアミノカル  
25 ボニル) イソブチル) アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン

(41) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((2-メチル-1-(n-プロピ  
ルアミノカルボニル) ブチル) アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン

(42) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((3-メチル-1-(n-プロピ  
ルアミノカルボニル) ブチル) アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン

- (43) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((2-ヒドロキシ-1-(n-プロピルアミノカルボニル) エチル) アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- (44) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((2-ヒドロキシ-1-(n-プロピルアミノカルボニル) プロピル) アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- 5 (45) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((3-メチルチオ-1-(n-プロピルアミノカルボニル) プロピル) アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- (46) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((2-メルカプト-1-(n-プロピルアミノカルボニル) エチル) アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- (47) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((2-カルバモイル-1-(n-プロピルアミノカルボニル) エチル) アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- 10 (48) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((2-カルボキシ-1-(n-プロピルアミノカルボニル) エチル) アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- (49) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((3-カルバモイル-1-(n-プロピルアミノカルボニル) プロピル) アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- 15 (50) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((3-カルボキシ-1-(n-プロピルアミノカルボニル) プロピル) アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- (51) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((2-フェニル-1-(n-プロピルアミノカルボニル) エチル) アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- (52) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((2-(4-ヒドロキシフェニル) -1-(n-プロピルアミノカルボニル) エチル) アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- 20 (53) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((2-(3-インドリル) -1-(n-プロピルアミノカルボニル) エチル) アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- (54) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((5-アミノ-1-(n-プロピルアミノカルボニル) ペンチル) アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- 25 (55) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((4-グアニジノ-1-(n-プロピルアミノカルボニル) ブチル) アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- (56) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((2-(5-イミダゾリル) -1-

- (n-プロピルアミノカルボニル) エチル) アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- (57) (3S) - 3-アミノ-1-ビス (フェニルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- 5 (58) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ (フェニルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- (59) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((4-メチルフェニル) アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- (60) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((4-メトキシフェニル) アミノ) 10 ノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- (61) (3S) - 3-アミノ-1-ビス ((4-メトキシフェニル) アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- (62) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((4-ヒドロキシフェニル) アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- 15 (63) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((4-アミノフェニル) アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- (64) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((2-メチルアミノフェニル) アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- (65) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ (4-ジメチルアミノフェニル) アミノ) 20 ミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- (66) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((4-カルボキシフェニル) アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- (67) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((2-カルボキシフェニル) アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- 25 (68) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((4-メトキシカルボニルフェニル) アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- (69) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((4-(n-プロピルアミノカルボニル) フェニル) アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- (70) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((4-クロロフェニル) アミノ)

- ホスフィニル-2-ピペリドン  
(71) (3S) -3-アミノ-1-アミノ ((4-シアノフェニル) アミノ)  
ホスフィニル-2-ピペリドン  
(72) (3S) -3-アミノ-1-アミノ ((4-ニトロフェニル) アミノ)
- 5 ホスフィニル-2-ピペリドン  
(73) (3S) -3-アミノ-1- (3-ブテニルアミノ) アミノホスフィニル-2-ピペリドン  
(74) (3S) -3-アミノ-1-アミノ (シクロヘキシルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- 10 (75) (3S) -3-アミノ-1-ビス (アセチルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン  
(76) (3S) -3-アミノ-1-アミノ (アセチルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン  
(77) (3S) -3-アミノ-1-アミノ (シクロヘキサンカルボニルアミ
- 15 ノ) ホスフィニル-2-ピペリドン  
(78) (3S) -3-アミノ-1-ビス (ベンゾイルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン  
(79) (3S) -3-アミノ-1-アミノ (ベンゾイルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- 20 (80) (3S) -3-アミノ-1-アミノ ((4-メチルベンゾイル) アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン  
(81) (3S) -3-アミノ-1-アミノ ((4-メトキシベンゾイル) アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン  
(82) (3S) -3-アミノ-1-アミノ ((4-クロロベンゾイル) アミ
- 25 ノ) ホスフィニル-2-ピペリドン  
(83) (3S) -3-アミノ-1-アミノ (ブタノイルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン  
(84) (3S) -3-アミノ-1-アミノ (フェノキシアセチルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン

- (85) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ (シンナモイルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- (86) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((3-フェニルプロパノイル) アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- 5 (87) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((フェニルアセチル) アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- (88) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((4-フルオロベンゾイル) アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- (89) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((4-ニトロベンゾイル) アミノ)
- 10 ノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- (90) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ ((t-ブチルアセチル) アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- (91) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ (2-テノイルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- 15 (92) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ (N'-エチルウレイド) ホスフィニル-2-ピペリドン
- (93) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ (N'-フェニルウレイド) ホスフィニル-2-ピペリドン
- (94) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ (N'-4-プロモフェニルウレイド)
- 20 ド) ホスフィニル-2-ピペリドン
- (96) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ (1-ピロリジノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- (97) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ (3-チアゾリジノ) ホスフィニル-2-ピペリドン
- 25 (98) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ (1-(2-カルボキシピロリジノ)) ホスフィニル-2-ピペリドン
- (99) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ (1-(2-(n-プロピルアミノカルボニル) ピロリジノ)) ホスフィニル-2-ピペリドン
- (100) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ (3-(4-カルボキシチアゾリ

ジノ) ) ホスフィニル-2-ピペリドン

(101) (3S) - 3-アミノ-1-アミノ (3- (4-n-プロピルアミノ  
カルボニル) チアゾリジノ) ホスフィニル-2-ピペリドン

(102) (3S) - 3-n-プロピルアミノ-1-アミノ ( (カルボキシメチ  
5 ル) アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン

(103) (3S) - 3-n-プロピルアミノ-1-アミノ ( (n-プロピルア  
ミノカルボニルメチル) アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン

(104) (3S) - 3-n-プロピルアミノ-1-アミノ (アセチルアミノ)  
ホスフィニル-2-ピペリドン

10 (105) (3S) - 3-n-プロピルアミノ-1-アミノ (ベンゾイルアミ  
ノ) ホスフィニル-2-ピペリドン

(106) (3S) - 3-n-プロピルアミノ-1-アミノ (N'-エチルウレ  
イド) ホスフィニル-2-ピペリドン

(107) (3S) - 3-n-プロピルアミノ-1-アミノ (N'-フェニルウ  
15 レイド) ホスフィニル-2-ピペリドン

(108) (3S) - 3-アミノ-1-ジアミノホスフィニル-2-ペルヒドロ  
アゼピノン

(109) (3S) - 3-アミノ-1-ジアミノホスフィニル-2-ピロリジノ  
ン

20 (110) (3R) - 3-アミノ-1-ジアミノホスフィニル-2-ピペリドン

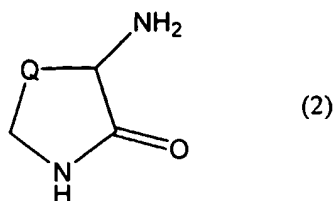
(111) (2R) - 3-アミノ-1-ジアミノホスフィニル-2-ペルヒドロ  
アゼピノン

(112) (3R) - 3-アミノ-1-ジアミノホスフィニル-2-ピロリジノ  
ン

25 本発明の化合物は以下のようにして製造することができる。

まず、側鎖にアミノ基を有するアミノ酸のメチルエステル等のエステル体から  
塩基等を作用させ環化 (ラクタム化) させることで容易に製造可能な、又は試薬

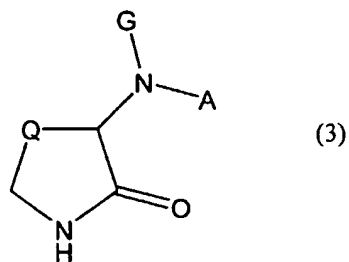
(例えばシグマ社から販売されているQが  $-(CH_2)_3-$  の  $\alpha$ -アミノ- $\epsilon$ -  
カプロラクタムなど) として購入可能な、一般式 (2)



5

(式中、Qは前記に記載の通りである。)の化合物に、Aに対応するアルデヒド又はケトンを作用させた後に還元反応を行うことにより、あるいは通常に行われるN-アルキル化やN-アリール化反応等の置換反応を行った後、常法に従ってアミンを保護し、一般式(3)

10



15

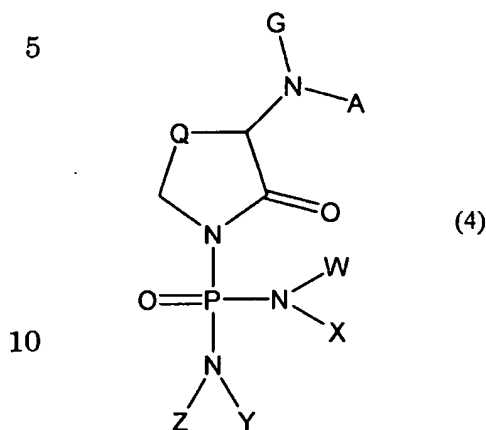
(式中のQ、及びAは前記に記載の通りであり、Gは通常用いられるアミノ基の保護基を示す。)で表される化合物に変換する。アミノ基の保護基としては、例えば、ベンジル基が低級アルキル基、低級アルコキシ基、アシルオキシ基、ニトロ基、又はハロゲン原子で置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基などのカルバメート型の保護基、ホルミル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基などのアミド型保護基が挙げられ、好ましくはカルバメート型の保護基であり、より好ましくはベンジルオキシカルボニル基である。

20

一般式(3)のAが低級アルキル基、低級アルケニル基、又はシクロアルキル基の場合は、アルデヒド又はケトンを作用させ、次いで還元反応を行うことにより、またAが還元反応に耐えられない置換基を有する場合、若しくはアリール基、ヘテロアリール基の場合は、例えばハロゲン化アルキルやハロゲン化アリールを試薬として用いたN-アルキル化又はN-アリール化により目的の化合物を製造することができる。

25

得られた一般式(3)で表される化合物にジアミノホスフィニル基を含む置換基の導入は、次に示す方法で行うことができ、一般式(4)で表される化合物を製造することができる。



(式中のQ、G、A、W、X、Y及びZは前記に記載の通りである。)

一般式(4)で表される化合物において、ジアミノホスフィニル基の場合は公知  
15 のジアミノホスフィニル化反応(特開2000-327689)と同様に、一般式(3)で表される化合物をn-ブチルリチウム等で活性化した後、オキシ塩化リン、次いでアンモニアを加えることにより、一般式(4)の化合物にすることができる。

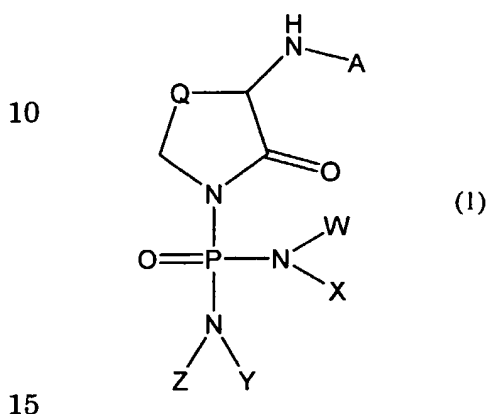
また、ジアミノホスフィニル基のアミノ基に低級アルキル基、アリール基、ヘ  
20 テロアリール基、低級アルケニル基、及びシクロアルキル基を導入した誘導体の場合及び窒素原子を含む環状基を形成する誘導体の場合は、上記のジアミノホスフィニル化反応でアンモニアを加える代わりに、対応する低級アルキルアミン、アリールアミン、ヘテロアリールアミン、低級アルケニルアミン、又はシクロアルキルアミンを加えて反応を行うことにより、一般式(4)の化合物とすること  
25 ができる。

そして、ジアミノホスフィニル基のアミノ基に低級アシル基、アリールアシル基、ヘテロアリールアシル基、低級アルキルアミノカルボニル基又はアリールアミノカルボニル基を導入した誘導体の場合は、ジアミノホスフィニル化反応を行った後、常法のアシル化又はウレイド化の反応を行うことにより、一般式(4)



の化合物とすることができる。アシル化剤としては対応するカルボン酸の塩化物や無水物等を用いることができ、ウレイド化には対応するイソシアネートを反応剤として用いることができる。また必要に応じて、トリエチルアミンやピリジンなどの塩基を添加若しくは溶媒として用いて、反応を行うことができる。

- 5 得られた一般式(4)の化合物は、例えばアミンの保護基がベンジルオキシカルボニル基のときは接触還元、*t*-ブトキシカルボニル基のときは酸処理などのように常法に基づいて脱保護し、一般式(1)



(式中のQ、A、W、X、Y及びZは前記に記載の通りである。)で表される本発明化合物とすることができる。

- 上記の各製法により得た反応混合物から目的物を単離及び精製を行うには、常法による溶媒抽出、濃縮、結晶化、蒸留、懸濁精製、各種クロマトグラフィーな  
20 どを、必要に応じ用いることができる。

- 本発明において骨髓抑制の予防剤又は治療剤とは、該薬剤を人体や動物に投与し、体内における白血球、赤血球、血小板などの血球産生を誘導することにより白血球減少症、赤血球減少症、血小板減少症を治療する薬剤を示す。これら薬剤は、例えば、放射線治療、骨髓移植法、癌化学療法や抗生物質等による骨髓抑制、  
25 あるいは腎性貧血や出血性貧血、溶血性貧血、鉄欠乏性貧血などの貧血等を予防あるいは治療するためのものであり、また、再生不良性貧血、血小板減少症、感染やウイルス性疾患、栄養障害などが原因の白血球減少症、突発性血小板減少性紫斑病などにも用いることができる。本発明においては、白血球減少症に適用することがより好ましい。

また、本発明において白血球増加剤とは、体内における白血球産生を増加させる性質を有する薬剤のことで、例えば先天性疾患、放射線照射、再生不良性疾患、癌化学療法や抗生物質等による白血球の産生低下に基づく各種疾患、並びに感染症、免疫異常などによる白血球の破壊機能が亢進した各種疾患の予防及び治療剤として用いることができる。具体的には、例えば血液中の白血球数減少の予防及び治療剤として、また血液中の白血球数を正常より高めることによる感染症治療剤として用いることができる。ここで感染症治療剤とは、体内の白血球の産生を高めることにより細菌や真菌などの感染に対して防御効果を高め、若しくは治療効果を発現する薬剤を示す。白血球としては例えば好中球、好酸球、好塩基球、  
10 単球、リンパ球などが挙げられる。

本発明化合物が骨髄抑制の予防剤又は治療剤、感染症治療剤、白血球増加剤、若しくはジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害剤として用いられる場合は、単独又は賦形剤若しくは担体と混合して懸濁液、乳剤、注射剤、吸入剤、錠剤、丸剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤、経口用液剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮  
15 用液剤、経皮用貼付剤、軟膏剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、スプレー剤等の製剤とし、経口的に、又は非経口的に投与される。賦形剤又は担体等の添加剤としては薬剤学的に許容されるものが選ばれ、その種類及び組成は投与経路や投与方法によって決まる。例えば注射剤の場合、一般に食塩、グルコース、マンニトール等の糖類を用いることができる。経口剤の場合、でんぷん、乳糖、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム等を用いることができる。所望に応じて上記製  
20 剤中に助剤、安定剤、湿潤剤、又は乳化剤、緩衝液及びその他の通常使用される添加剤が含まれていてもよい。

製剤中における本化合物の含量は製剤により種々異なるが、通常0.1～100重量%、好ましくは1～98重量%である。例えば注射剤の場合には、通常0.1～30重量%、好ましくは1～10重量%の有効成分を含むようにすることがよい。経口剤の場合には、添加剤とともに錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、ドライシロップ剤等の形態で用いられる。カプセル剤、錠剤、顆粒、散剤は一般に5～100重量%、好ましくは25～98重量%の有効成分を含む。

投与量は、患者の年齢、性別、体重、症状、治療目的等により決定されるが、

治療量は通常、非経口投与で0.001～200mg/kg/日であり、経口投与では0.01～500mg/kg/日、好ましくは0.1～100mg/kg/日、これを1回若しくは2～5回に分けて投与する。

- また本剤においては、骨髄抑制が予想される患者への、骨髄抑制の予防剤又は
- 5 治療剤若しくは白血球数増加剤、すなわち本発明の $\alpha$ -アミノ-N-（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体を予防的投与に用いることも可能である。例えば、放射線治療、抗腫瘍剤、抗生物質を用いて様々な疾患を治療する際には、高い頻度で骨髄機能が低下することが知られている。そのような骨髄機能低下が予測される患者に、本発明の $\alpha$ -アミノ-N-（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導
- 10 体を治療に際して、前投与するか治療の際に投与することによって効果が達成される。

次に実施例として本発明化合物の合成例、及び薬理実験例を示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

- NMRにおいて内部標準物質がない場合は、溶媒のピーク（D<sub>2</sub>Oのときは4.65ppm、DMSO-d<sub>6</sub>のときは2.49ppm、CD<sub>3</sub>ODのときは3.30ppm）を基準とした。また、回転障害によって2つの混合物として観測される場合には、できる限りA-form及びB-formと分けて、立体異性体の混合物の場合には、できる限り立体異性体A及び立体異性体Bと分けて記述した。

## 20 実施例1

（3S）-3-アミノ-1-ジアミノホスフィニル-2-ピペリドンの合成

- （3S）-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ジアミノホスフィニル-2-ピペリドン（2.50g, 7.66mmol）のエタノール（30mL）懸濁液に、パラジウム黒（0.15g）を加え、水素気流下、室温で16時間攪拌した後、外温60℃で1時間攪拌した。
- 25

反応液中の触媒を濾去した後、溶媒を減圧濃縮し、目的化合物（1.42g, 97%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR（D<sub>2</sub>O, 4.65ppm）

3.47（1H, t, J=6.0Hz）, 3.46, （1H, t, J=6.0H

z), 3.35 (1H, dd,  $J=10.2\text{ Hz}$ ,  $6.8\text{ Hz}$ ), 2.01~2.09 (1H, m), 1.68~1.82 (2H, m), 1.39~1.49 (1H, m).

MS (FAB+, Gly)

5  $m/z$ : 193  $[M+H]^+$ , 215  $[M+Na]^+$ .

## 実施例 2

(3S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ビス(メチルアミノ)ホスフィニル-2-ピペリドンの合成

(3S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ピペリドン (3.73  
10 g, 15.02 mmol) のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液を外温-78  
℃で冷却した後、*n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (1.54 M, 9.3 mL,  
14.32 mmol) を20分間かけて滴下し、同温で20分間攪拌した。次い  
でオキシ塩化リン (2.30 g, 15.00 mmol) のテトラヒドロフラン  
(10 mL) 溶液を加え、20分間攪拌した後、メチルアミン (40%水溶液,  
15 5.8 mL, 74.69 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液を炭  
酸カリウムで乾燥した後に加え、10分間攪拌した。

反応液を減圧濃縮し、水を加えた後、クロロホルムで抽出した。クロロホルム  
溶液を、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧濃縮  
し、淡黄色オイルを得た。このオイルをダイアイオンHP-20 (200 mL,  
20 水-メタノール勾配溶出) カラムクロマトで精製を行い、目的化合物 (1.98  
g, 37%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 内部標準TMS)

7.30~7.37 (5H, m), 5.61 (1H, brd,  $J=5.4\text{ Hz}$ ),  
5.12 (2H, s), 4.26~4.31 (1H, m), 3.93 (1H, q  
25 d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ,  $13.2\text{ Hz}$ ), 3.48~3.56 (1H, m), 3.  
06~3.15 (1H, m), 2.98~3.06 (1H, m), 2.61 (3  
H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 2.58 (3H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 2.47  
~2.55 (1H, m), 1.86~1.95 (2H, m), 1.55 (1H,  
t t,  $J=13.2\text{ Hz}$ ,  $8.3\text{ Hz}$ ).

MS (FAB+, NBA)

$m/z$  : 355  $[M+H]^+$ .

#### 実施例3

(3S)-3-アミノ-1-ビス(メチルアミノ)ホスフィニル-2-ピペリド  
5      ンの合成

(3S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ビス(メチルアミノ)  
ホスフィニル-2-ピペリドン(524.1mg, 1.4791mmol)のメ  
タノール(5.2mL)溶液に、パラジウム黒(52mg)を加え、水素気流下、  
室温で3時間攪拌した。

10      反応液中の触媒を濾去した後、溶媒を減圧濃縮し、目的化合物(315.1m  
g, 97%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 内部標準TMS)

3.75 (1H, dddd,  $J=13.2\text{Hz}$ ,  $7.3\text{Hz}$ ,  $5.4\text{Hz}$ ,  $4.4\text{Hz}$ ), 3.61~3.63 (1H, m), 3.45 (1H, dd,  $J=11.7\text{Hz}$ ,  $7.3\text{Hz}$ ), 3.05~3.15 (2H, m), 2.63 (3H, d  
15      d,  $J=13.2\text{Hz}$ ,  $5.4\text{Hz}$ ), 2.60 (3H, dd,  $J=13.2\text{Hz}$ ,  $5.4\text{Hz}$ ), 2.24~2.31 (1H, m), 1.83~1.97 (2  
H, m), 1.76 (2H, brs), 1.55 (1H, dddd,  $J=13.2\text{Hz}$ ,  $11.7\text{Hz}$ ,  $8.8\text{Hz}$ ,  $7.3\text{Hz}$ ).

20      MS (FAB+, NBA)

$m/z$  : 221  $[M+H]^+$ , 190  $[M-\text{MeNH}_2+H]^+$ .

#### 実施例4

(3S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ビス(エチルアミノ)ホ  
スフィニル-2-ピペリドンの合成

25      (3S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ピペリドン(3.73  
g, 15.02mmol)のテトラヒドロフラン(60mL)溶液を外温-78  
℃で冷却した後、*n*-ブチルリチウムヘキサン溶液(1.54M, 9.3mL,  
14.32mmol)を15分間かけて滴下し、同温で20分間攪拌した。次い  
でオキシ塩化リン(2.30g, 15.00mmol)のテトラヒドロフラン

(6 mL) 溶液を加え、30分間攪拌した後、エチルアミン (70%水溶液, 5.47 mL, 84.92 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液を炭酸カリウムで乾燥した後に加え、5分間攪拌した。

反応液を減圧濃縮し、水を加えた後、クロロホルムで抽出した。クロロホルム  
5 溶液を、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮し、  
淡黄色オイルを得た。このオイルをシリカゲル (150 g, クロロホルム: メタ  
ノール=19:1) カラムクロマトで精製を行い、オイルを得た。このオイルを  
6回に分けてセファデックス LH-20 (180 mL, メタノール) カラムクロ  
マトで精製を行った後、再度シリカゲル (100 g, クロロホルム: メタノール  
10 =29:1~19:1~14:1) カラムクロマトで精製を行い、オイル (1.  
95 g) を得た。得られたオイルをエタノール-エーテルで結晶化を行い、目的  
化合物 (1.78 g, 31%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 内部標準TMS)

7.29~7.33 (5H, m), 5.60 (1H, brd,  $J=4.9\text{ Hz}$ ),  
15 5.13 (2H, s), 4.22~4.28 (1H, m), 3.95 (1H, q  
d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ,  $13.2\text{ Hz}$ ), 3.47~3.56 (1H, m), 3.  
12~3.18 (1H, m), 2.89~3.08 (5H, m), 2.48~2.  
54 (1H, m), 1.84~1.96 (2H, m), 1.53 (1H, tt,  
 $J=13.2\text{ Hz}$ ,  $8.3\text{ Hz}$ ), 1.12 (3H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.  
20 11 (3H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ).

MS (FAB+, NBA)

$m/z$ : 383  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 実施例5

(3S)-3-アミノ-1-ビス (エチルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリド  
25 ンの合成

(3S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ビス (エチルアミノ)  
ホスフィニル-2-ピペリドン (600.3 mg, 1.5698 mmol) のメ  
タノール (6 mL) 溶液に、パラジウム黒 (60 mg) を加え、水素気流下、室  
温で3時間攪拌した。

反応液中の触媒を濾去した後、溶媒を減圧濃縮し、目的化合物 (382.3 mg, 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 内部標準TMS)

3.75 (1H, d d d d,  $J=13.2\text{ Hz}$ ,  $7.4\text{ Hz}$ ,  $5.4\text{ Hz}$ ,  $3.9\text{ Hz}$ ), 3.61~3.69 (1H, m), 3.42 (1H, d d,  $J=11.2\text{ Hz}$ ,  $6.8\text{ Hz}$ ), 3.05~3.18 (2H, m), 2.91~3.06 (4H, m), 2.23~2.30 (1H, m), 1.80~1.96 (2H, m), 1.73 (2H, b r s), 1.53 (1H, d d d d,  $J=13.2\text{ Hz}$ ,  $11.2\text{ Hz}$ ,  $8.8\text{ Hz}$ ,  $6.8\text{ Hz}$ ), 1.13 (3H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 1.12 (3H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ).

MS (FAB+, NBA)

$m/z$ : 249  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 204  $[\text{M}-\text{EtNH}_2+\text{H}]^+$ .

#### 実施例6

(3S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ピス (n-プロピルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン の合成

(3S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ピペリドン (3.73 g, 15.02 mmol) のテトラヒドロフラン (45 mL) 溶液を外温-78℃で冷却した後、n-ブチルリチウムヘキサノール溶液 (1.54 M, 9.3 mL, 14.32 mmol) を15分間かけて滴下し、同温で20分間攪拌した。次いでオキシ塩化リン (2.30 g, 15.00 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を加え、30分間攪拌した後、n-プロピルアミン ( $d=0.719$ , 5.2 mL, 63.25 mmol) を加え、1時間攪拌した。

反応液を減圧濃縮し、水を加えた後、クロロホルムで抽出した。クロロホルム溶液を、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮し、淡黄色オイルを得た。このオイルをシリカゲル (100 g, クロロホルム: メタノール = 29:1~19:1) カラムクロマトで2回精製を行い、目的化合物 (0.98 g, 16%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 内部標準TMS)

7.30~7.37 (5H, m), 5.58~5.63 (1H, m), 5.12

(2H, s), 4.22~4.29 (1H, m), 3.96 (1H, qd, J = 5.9 Hz, 13.7 Hz), 3.46~3.55 (1H, m), 3.17~3.24 (1H, m), 3.03~3.11 (1H, m), 2.83~2.95 (4H, m), 2.49~2.57 (1H, m), 1.84~1.96 (2H, m),  
 5 1.43~1.57 (5H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz).

MS (FAB+, Gly)

m/z : 411 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 実施例 7

- 10 (3S) - 3-アミノ-1-ビス (n-プロピルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドンの合成

(3S) - 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ビス (n-プロピルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン (500.0 mg, 1.2182 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液に、パラジウム黒 (50 mg) を加え、

- 15 水素気流下、室温で3時間攪拌した。

反応液中の触媒を濾去した後、溶媒を減圧濃縮し、目的の化合物 (328.3 mg, 98%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 内部標準TMS)

- 3.70~3.78 (1H, m), 3.61~3.69 (1H, m), 3.43  
 20 (1H, dd, J = 11.2 Hz, 6.8 Hz), 3.13~3.27 (2H, m), 2.81~2.99 (4H, m), 2.23~2.31 (1H, m), 2.16 (2H, brs), 1.80~1.96 (2H, m), 1.43~1.60 (5H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz).

- 25 MS (FAB+, NBA)

m/z : 277 [M+H]<sup>+</sup>, 218 [M-PrNH<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>.

#### 実施例 8

(3S) - 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ビス (n-ヘキシルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドンの合成



(3S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ピペリドン (2.48 g, 9.99 mmol) のテトラヒドロフラン (25 mL) 溶液を外温-78℃で冷却した後、*n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (1.54 M, 6.2 mL, 9.548 mmol) を10分間かけて滴下し、同温で1.5時間攪拌した。次いで  
5 オキシ塩化リン (1.53 g, 9.98 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を加え、1.25時間攪拌した後、*n*-ヘキシルアミン (*d*=0.76, 6.0 mL, 45.06 mmol) を加え、室温で10分間攪拌した。

反応液を減圧濃縮し、水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮し、淡黄  
10 色オイルを得た。このオイルをシリカゲル (150 g, クロロホルム：酢酸エチル=9：1～4：1) カラムクロマトで精製を行い、目的化合物 (2.08 g, 42%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 内部標準TMS)

7.29～7.40 (5H, m), 5.60 (1H, brd,  $J=4.9\text{ Hz}$ ),  
15 5.12 (2H, s), 4.21～4.29 (1H, m), 3.95 (1H, q  
d,  $J=5.8\text{ Hz}$ ,  $13.2\text{ Hz}$ ), 3.46～3.54 (1H, m), 3.  
16 (1H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.03 (1H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ),  
2.82～2.98 (4H, m), 2.48～2.58 (1H, m), 1.85  
～1.94 (2H, m), 1.41～1.56 (5H, m), 1.20～1.3  
20 2 (12H, m), 0.87 (6H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ).

MS (FAB+, NBA)

$m/z$  : 495  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 実施例9

(3S)-3-アミノ-1-ビス(*n*-ヘキシルアミノ)ホスフィニル-2-ピ  
25 ペリドンの合成

(3S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ビス(*n*-ヘキシルア  
ミノ)ホスフィニル-2-ピペリドン (310.9 mg, 0.6286  
mmol) のメタノール (3 mL) 溶液に、パラジウム黒 (31 mg) を加え、  
水素気流下、室温で1時間攪拌した。

反応液中の触媒を濾去した後、溶媒を減圧濃縮し、目的化合物 (226.0 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 内部標準TMS)

3.74 (1H, dddd,  $J=13.2\text{ Hz}$ , 7.3 Hz, 5.4 Hz, 3.9 Hz), 3.60~3.68 (1H, m), 3.41 (1H, dd,  $J=11.2\text{ Hz}$ , 6.8 Hz), 3.17 (1H, brq,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.10 (1H, brq,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 2.82~3.02 (4H, m), 2.23~2.31 (1H, m), 1.80~1.96 (2H, m), 1.53 (1H, dddd,  $J=13.2\text{ Hz}$ , 11.2 Hz, 8.8 Hz, 6.8 Hz), 1.41~1.48 (4H, m), 1.20~1.34 (12H, m), 0.88 (6H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ).

MS (FAB+, NBA)

$m/z$ : 361  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 260  $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NH}_2+\text{H}]^+$ .

実施例 10

15 (3S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ビス (フェニルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン の合成

(3S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ピペリドン (2.48 g, 9.99 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液を外温  $-78^\circ\text{C}$  で冷却した後、*n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (1.50 M, 6.5 mL, 9.75 mmol) を20分間かけて滴下し、同温で30分間攪拌した。次いでオキシ塩化リン (1.53 g, 9.98 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液を加え、20分間攪拌した後、アニリン ( $d=1.022$ , 4.1 mL, 44.99 mmol) を加え、1.5時間攪拌した。

25 反応液を減圧濃縮し、食塩水を加えた後、クロロホルムで抽出した。クロロホルム溶液を、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮し、淡黄色オイルを得た。このオイルをシリカゲル (150 g, クロロホルム: 酢酸エチル = 4:1~3:1~2:1) カラムクロマトで精製を行い、得られたオイルをエーテル-*n*-ヘキサンで結晶化。得られた結晶を酢酸エチル-*n*-ヘキサンで洗浄し、目的化合物 (1.21 g, 25%) を得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 内部標準TMS)

7.31~7.37 (5H, m), 7.19~7.24 (4H, m), 7.09~7.15 (4H, m), 6.99 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 6.13 (1H, brd,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 6.09 (1H, brd,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 5.53 (1H, brd,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 5.03~5.12 (2H, m), 4.12~4.22 (1H, m), 3.95~4.05 (1H, m), 3.45~3.55 (1H, m), 2.26~2.35 (1H, m), 1.60~1.82 (2H, m), 1.21~1.32 (1H, m).

MS (FAB+, NBA)

10  $m/z$ : 479  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 実施例 11

(3S)-3-アミノ-1-ビス(フェニルアミノ)ホスフィニル-2-ピペリ  
ドンの合成

(3S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ビス(フェニルアミ  
15 ノ)ホスフィニル-2-ピペリドン(200.2mg, 0.4184mmol)  
のメタノール(4mL)溶液に、パラジウム黒(20mg)を加え、水素気流下、  
室温で一晩攪拌した。

反応液中の触媒を濾去した後、溶媒を減圧濃縮し、目的化合物(142.9  
mg, 99%)を得た。

20  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 内部標準TMS)

7.07~7.26 (8H, m), 6.92~7.02 (2H, m), 6.04 (1H, brs), 5.99 (1H, brs), 3.78~3.86 (1H, m), 3.63~3.70 (1H, m), 3.33 (1H, dd,  $J=11.2\text{ Hz}$ ,  $J=8\text{ Hz}$ ), 2.11~2.19 (1H, m), 1.81 (2H, brs),  
25 1.70~1.80 (2H, m), 1.33~1.44 (1H, m).

MS (FAB+, NBA)

$m/z$ : 345  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 252  $[\text{M}-\text{PhNH}_2+\text{H}]^+$ .

#### 実施例 12

(3S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ビス(4-メトキシフェ

## ニルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドンの合成

(3S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ピペリドン (1.24 g, 4.99 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液を外温-78℃で冷却した後、n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (1.59 M, 3.0 mL, 4.77 mmol) を10分間かけて滴下し、同温で30分間攪拌した。次いでオキシ塩化リン (0.77 g, 5.02 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液を加え、30分間攪拌した後、4-メトキシアニリン (2.70 g, 21.92 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。

反応液に食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧濃縮し、淡黄色オイルを得た。このオイルをシリカゲル (50 g, クロロホルム：酢酸エチル = 9 : 1 ~ 4 : 1 ~ 3 : 1 ~ 2 : 1) カラムクロマトで精製を行い、目的化合物 (0.39 g, 14%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 内部標準TMS)

7.30~7.38 (5H, m), 7.05 (4H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 6.77 (4H, td,  $J=2.0\text{ Hz}$ ,  $8.8\text{ Hz}$ ), 5.73~5.80 (2H, m), 5.56 (1H, brd,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 5.07~5.16 (2H, m), 4.13~4.20 (1H, m), 3.91 (1H, tdd,  $J=6.4\text{ Hz}$ ,  $13.7\text{ Hz}$ ,  $4.9\text{ Hz}$ ), 3.75 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.37~3.45 (1H, m), 2.24~2.32 (1H, m), 1.67~1.75 (1H, m), 1.49~1.60 (1H, m), 1.19~1.22 (1H, m).

MS (FAB+, NBA)

$m/z$  : 539  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 実施例13

(3S)-3-アミノ-1-ビス(4-メトキシフェニルアミノ)ホスフィニル-2-ピペリドンの合成

(3S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ビス(4-メトキシフェニルアミノ)ホスフィニル-2-ピペリドン (150.2 mg, 0.2789

mmol) のメタノール (5 mL) 溶液に、パラジウム黒 (30 mg) を加え、水素気流下、室温で一晩攪拌した。

反応液中の触媒を濾去した後、溶媒を減圧濃縮し、目的化合物 (108.8 mg, 96%) を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-\text{D}_6$ , 2.49 ppm)

7.43 (1H, brd,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, brd,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.02 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 6.99 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 6.78 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 6.78 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 3.66 (6H, s), 3.43~3.51 (1H, m),  
10 3.37 (1H, dd,  $J=13.7\text{ Hz}$ ,  $6.8\text{ Hz}$ ), 3.32 (2H, brs), 3.23 (1H, dd,  $J=11.2\text{ Hz}$ ,  $6.8\text{ Hz}$ ), 1.92~2.00 (1H, m), 1.55~1.70 (2H, m), 1.17~1.27 (1H, m).

MS (FAB+, NBA)

15  $m/z$ : 405  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 282  $[\text{M}-\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{NH}_2+\text{H}]^+$ .

#### 実施例 14

(3S, P(RS)) - 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-アミノ (n-プロピルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン の合成

(3S) - 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ピペリドン (3.73  
20 g, 15.02 mmol) のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液を外温 -78 °C で冷却した後、n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (1.54 M, 9.3 mL, 14.32 mmol) を15分間かけて滴下し、同温で30分間攪拌した。次いでオキシ塩化リン (2.30 g, 15.00 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を加え、30分間攪拌した後、n-プロピルアミン ( $d=0.719$ , 0.93 mL, 11.31 mmol) 及びトリエチルアミン ( $d=0.7225$ , 1.58 mL, 11.28 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液をゆっくり加え、10分間攪拌した。次いで、アンモニアのクロロホルム溶液 (1 M, 40 mL, 40.00 mmol) を加え、10分間攪拌した。

反応液に食塩水を加えた後、n-ヘキサンを加えて2層を分離した。水層をク

クロホルムで抽出した後、有機層を合わせて減圧濃縮し、ダイアイオンHP-20 (200 mL, 水-メタノール勾配溶出) カラムクロマトで精製を行い、目的化合物 (0.34 g, 6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 内部標準TMS)

5 7.30~7.39 (5H, m), 5.63 (1H, brd,  $J=4.9\text{ Hz}$ ),  
5.12 (2H, s), 4.20~4.28 (1H, m), 3.90 (1H, q  
d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ,  $13.7\text{ Hz}$ ), 3.52~3.60 (1H, m), 3.  
30 and 3.25 (2H, brs), 3.14 and 3.08 (1H, brq,  
 $J=7.8\text{ Hz}$ ), 2.78~2.96 (2H, m), 2.46~2.54 (1  
10 H, m), 1.87~1.95 (2H, m), 1.53~1.63 (1H, m),  
1.43~1.52 (2H, m) 0.89 and 0.88 (3H, t,  $J=7.$   
3 Hz) .

MS (FAB+, NBA)

$m/z$  : 369  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 15 実施例15

(3S, P(RS)) - 3-アミノ-1-アミノ (n-プロピルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドンの合成

(3S) - 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-アミノ (n-プロピル  
アミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン (161.1 g, 0.4373  
20 mmol) のメタノール (3 mL) 溶液に、パラジウム黒 (16 mg) を加え、  
水素気流下、室温で50分間攪拌した。

反応液中の触媒を濾去した後、溶媒を減圧濃縮し、目的化合物 (98.6 mg, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-\text{D}_6$ , 2.49 ppm)

25 4.22~4.31 (1H, m), 4.19 (1H, brs), 3.49~3.  
60 (1H, m), 3.37~3.47 (1H, m), 3.26~3.36 (4  
H, m), 2.58~2.68 (2H, m), 1.98~2.06 (1H, m),  
1.67~1.74 (2H, m), 1.36~1.44 (1H, m), 1.29  
~1.39 (2H, m) 0.81 and 0.79 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ )

MS (FAB+, NBA)

$m/z$ : 235  $[M+H]^+$ , 176  $[M-PrNH_2+H]^+$ .

# 実施例 16

(3S, P(R or S)) - ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-アミノ (フェニルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン及び (3S, P(S or R)) - ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-アミノ (フェニルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドンの合成

(3S) - 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ピペリドン (2.48 g, 9.99 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液を外温-78°C で冷却した後、n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (1.59 M, 6.2 mL, 9.86 mmol) を20分間かけて滴下し、同温で30分間攪拌した。次いでオキシ塩化リン (1.53 g, 9.98 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液を加え、30分間攪拌した後、アニリン (d=1.022, 1.8 mL, 19.75 mmol) を加え、1時間攪拌した。次いで、アンモニアのクロロホルム溶液 (1.15 M, 17.4 mL, 20.01 mmol) を加え、30分間攪拌した。

反応液を減圧濃縮し、食塩水を加えた後、クロロホルムで抽出した。クロロホルム溶液を、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮し、淡黄色オイルを得た。このオイルをシリカゲル (100 g, クロロホルム: 酢酸エチル=4:1~3:1~2:1) カラムクロマトで2回精製を行い、目的の (3S, P(R or S)) - ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-アミノ (フェニルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン (0.10 g, 2%), 及び (3S, P(S or R)) - ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-アミノ (フェニルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン (0.06 g, 1%) を得た。

(3S, P(R or S)) - ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-アミノ (フェニルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 内部標準TMS)

7.30~7.38 (5H, m), 7.23 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.05 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.01 (1H, t, J=7.8 Hz),

5. 52 (1H, brd,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 5. 43 (1H, brd,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 5. 08~5. 14 (2H, m), 4. 16~4. 22 (1H, m), 3. 92 (1H, tdd,  $J=6.8\text{Hz}$ ,  $13.7\text{Hz}$ ,  $4.8\text{Hz}$ ), 3. 54 (2H, brs), 3. 46~3. 53 (1H, m), 2. 20~2. 28 (1H, m), 1. 70~1. 78 (1H, m), 1. 42~1. 52 (1H, m), 1. 22~1. 31 (1H, m)

MS (FAB+, NBA)

$m/z$ : 403  $[M+H]^+$ .

MS (FAB-, NBA)

10  $m/z$ : 401  $[M-H]^-$ .

(3S, P (S or R)) -ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-アミノ (フェニルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 内部標準TMS)

7. 30~7. 38 (5H, m), 7. 23 (2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7. 01 (2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7. 00 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 5. 48~5. 52 (1H, m), 5. 44 (1H, brd,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 5. 10 (2H, s), 3. 94~4. 03 (1H, m), 3. 88~3. 94 (1H, m), 3. 55 (2H, brs), 3. 50~3. 54 (1H, m), 2. 40~2. 47 (1H, m), 1. 85~1. 94 (1H, m), 1. 73~1. 83 (1H, m), 1. 52~1. 63 (1H, m).

MS (FAB+, NBA)

$m/z$ : 403  $[M+H]^+$ .

MS (FAB-, NBA)

$m/z$ : 401  $[M-H]^-$ .

25 実施例17

(3S, P (R or S)) -3-アミノ-1-アミノ (フェニルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドンの合成

(3S, P (R or S)) -3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-アミノ (フェニルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン (71. 0mg, 0. 17



64 mmol) のメタノール (7 mL) 溶液に、パラジウム黒 (10 mg) を加え、水素気流下、室温で一晩攪拌した。

反応液中の触媒を濾去した後、溶媒を減圧濃縮し、目的化合物 (47.0 mg, 99%) を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3.30 ppm)

7.20 (2H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.05 (2H, dd,  $J=7.8\text{ Hz}$ ,  $1.0\text{ Hz}$ ), 6.93 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 3.75 (1H, qd,  $J=5.9\text{ Hz}$ ,  $12.8\text{ Hz}$ ) 3.56~3.63 (1H, m), 3.51 (1H, dd,  $J=11.7\text{ Hz}$ ,  $6.8\text{ Hz}$ ), 2.06~2.14 (10 H, m), 1.64~1.84 (2H, m), 1.21~1.30 (1H, m).

MS (FAB+, NBA)

$m/z$ : 269  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

実施例 18

(3S, P(S or R)) - アミノ-1-アミノ (フェニルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドンの合成

(3S, P(S or R)) - 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-アミノ (フェニルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン (25.3 mg, 0.0627 mmol) のメタノール (2 mL) 溶液に、パラジウム黒 (5 mg) を加え、水素気流下、室温で一晩攪拌した。

20 反応液中の触媒を濾去した後、溶媒を減圧濃縮し、目的化合物 (16.9 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 内部標準 TMS)

7.23 (2H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.02 (2H, d,  $J=7.8$ ), 6.99 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 5.44 (1H, brd,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.64~3.79 (2H, m), 3.56 (2H, brs), 3.16 (1H, dd,  $J=11.2\text{ Hz}$ ,  $6.8\text{ Hz}$ ), 2.12~2.20 (1H, m), 1.84~1.93 (1H, m), 1.48~1.75 (4H, m).

MS (FAB+, NBA)

$m/z$ : 269  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 実施例 19

## (3S) - 3 - アミノ - 2 - ピペリドンの合成

(3S) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - ピペリドン (15.0 g, 60.42 mmol) のメタノール (100 mL) 溶液に、10%パラジウム活性炭 (2.00 g) を加え、水素気流下、室温で9時間攪拌した。

反応液中の触媒を濾去し、溶媒を減圧濃縮し、目的化合物 (6.89 g, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 4.65 ppm)

3.23 (1H, dd,  $J=9.7\text{ Hz}$ ,  $6.4\text{ Hz}$ ), 3.15 (2H, dd,  $J=7.7\text{ Hz}$ ,  $4.4\text{ Hz}$ ), 1.99 (1H, tdd,  $J=6.4\text{ Hz}$ ,  $12.7\text{ Hz}$ ,  $3.4\text{ Hz}$ ), 1.72~1.80 (1H, m), 1.60~1.71 (1H, m), 1.47 (1H, dddd,  $J=12.7\text{ Hz}$ ,  $11.2\text{ Hz}$ ,  $9.7\text{ Hz}$ ,  $3.4\text{ Hz}$ ).

## 実施例 20

(3S) - 3 - (N-メチル-ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2 - ピペリドンの合成

(3S) - 3 - アミノ - 2 - ピペリドン (720.2 mg, 6.3092 mmol) にテトラヒドロフラン (15 mL) 及び35%ホルマリン (0.80 mL, 9.3240 mmol) を加え、室温で2時間攪拌。

反応液を減圧濃縮した後、メタノール (15 mL) 及び水素化ホウ素ナトリウム (477.4 mg, 12.6196 mmol) を加え、氷冷下で30分間攪拌。反応液を減圧濃縮した後、水 (20 mL)、テトラヒドロフラン (5 mL)、炭酸水素ナトリウム (1.06 g, 12.62 mmol) 及び塩化ベンジルオキシカルボニル ( $d=1.195$ , 1.3 mL, 9.11 mmol) を順に加え、室温で終夜攪拌した。

反応液を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られたオイルをシリカゲル (50 g, クロロホルム:酢酸エチル=2:1~1:1) カラムクロマトで精製を行い、目的化合物 (0.43 g, 26%) を得た。

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 内部標準TMS)

A-form

7.29-7.39 (5H, m), 6.10 (1H, brs), 5.11~5.19 (2H, m), 4.50 (1H, dd, J=6.3Hz, 11.2Hz),  
5 3.36 (1H, td, J=11.7Hz, 3.9Hz), 3.27~3.33 (1H, m), 2.91 (3H, s), 2.03~2.12 (1H, m), 1.81~2.01 (3H, m).

B-form

7.29~7.39 (5H, m), 6.07 (1H, brs), 5.13 (2H, s),  
10 4.29~4.36 (1H, m), 3.20~3.26 (1H, m), 3.15 (1H, td, J=11.7Hz, 3.9Hz), 2.94 (3H, s), 2.03~2.12 (1H, m), 1.81~2.01 (3H, m).

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO-D<sub>6</sub>, 2.49 ppm, 24°C)

7.61 and 7.63 (1H, brs), 7.27~7.39 (5H, m),  
15 5.06 and 5.04 (2H, s, and m), 4.33 and 4.23 (1H, dd, J=11.2Hz, 6.8Hz, and m), 3.02~3.18 (2H, m), 2.75 and 2.74 (3H, s), 1.65~1.96 (4H, m).

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO-D<sub>6</sub>, 2.49 ppm, 80°C)

20 7.27~7.41 (6H, m), 5.08 and 5.07 (2H, s, and m), 4.30 (1H, m), 3.06~3.16 (2H, m), 2.78 (3H, s), 1.68~1.97 (4H, m).

MS (FAB+, NBA)

m/z : 263 [M+H]<sup>+</sup>.

## 25 実施例21

(3S)-3-(N-メチルーベンジルオキシカルボニルアミノ)-1-ジアミノホスフィニル-2-ピペリドンの合成

(3S)-3-(N-メチルーベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-ピペリドン (378.4mg, 1.4426mmol) のテトラヒドロフラン (10

mL) 溶液を外温-78℃で冷却した後、n-ブチルリチウムヘキサン溶液(2.46M, 0.56mL, 1.3776mmol)をゆっくり滴下し、同温で30分間攪拌した。次いでオキシ塩化リン(265.4mg, 1.7309mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を加え、1時間攪拌した後、アンモニアのクロロホルム溶液(1.7M, 5.3mL, 9.01mmol)を加え、5分間攪拌した。

反応液に食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム溶液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られたオイルをシリカゲル(40g, クロロホルム:メタノール=19:1~14:1~9:1)カラムクロマトで精製を行い、目的化合物(310.9mg, 63%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 内部標準TMS)

A-form

7.30-7.39 (5H, m), 5.14 (2H, s), 4.25~4.31 (1H, m), 3.84~3.92 (1H, m), 3.51~3.59 (1H, m), 3.33 (2H, br s), 3.27 (2H, br s), 2.97 (3H, s), 2.09~2.18 (1H, m), 1.96~2.09 (2H, m), 1.79~1.89 (1H, m).

B-form

7.30-7.39 (5H, m), 5.08~5.20 (2H, m), 4.07~4.13 (1H, m), 3.80~3.89 (1H, m), 3.30~3.40 (1H, m), 3.22 (2H, br s), 3.00 (3H, s), 2.88 (2H, br s), 2.09~2.18 (1H, m), 1.96~2.09 (2H, m), 1.79~1.89 (1H, m).

MS (FAB+, NBA)

$m/z$ : 341  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

実施例22

(3S)-3-メチルアミノ-1-ジアミノホスフィニル-2-ピペリドン  
の合成

(3S)-3-(N-メチル-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1-ジアミノホスフィニル-2-ピペリドン (203.1 mg, 0.5968 mmol) のエタノール (4 mL) 溶液に、パラジウム黒 (20 mg) を加え、水素気流下、室温で24時間攪拌した。

- 5 反応液中の触媒を濾去し、溶媒を減圧濃縮し、目的化合物 (122.0 mg, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 4.65 ppm)

- 3.74 (1H, dd,  $J=12.2\text{ Hz}$ ,  $6.3\text{ Hz}$ ), 3.46~3.53 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.20~2.28 (1H, m), 1.84~1.94 (1H, m), 1.68~1.83 (1H, m), 1.62 (1H, tdd,  $J=12.2\text{ Hz}$ ,  $9.8\text{ Hz}$ ,  $6.3\text{ Hz}$ ).

MS (FAB+, Gly)

$m/z$ : 207  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 実施例23

- 15 (3S)-3-(N-n-プロピル-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-ピペリドンの合成

(3S)-3-アミノ-2-ピペリドン (3.00 g, 26.28 mmol) をメタノール (3 mL) とトルエン (3 mL) の混合溶液に溶解し、n-プロピオンアルデヒド ( $d=0.805$ , 2.0 mL, 27.72 mmol) を加え、

- 20 室温で1時間攪拌した。

反応液にメタノール (30 mL) 及び水素化シアノホウ素ナトリウム (2.45 g, 38.99 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。次いで反応液に酢酸 ( $d=1.049$ , 1.7 mL, 29.70 mmol) を加えて、室温で45分間攪拌した。

- 25 反応液を減圧濃縮した後、水 (50 mL)、テトラヒドロフラン (25 mL)、炭酸水素ナトリウム (8.83 g, 105.11 mmol)、及び塩化ベンジルオキシカルボニル ( $d=1.195$ , 7.5 mL, 52.54 mmol) を順に加え、室温で一晩攪拌した。

反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を飽和食塩水で洗

浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られたオイルをシリカゲル（150 g, クロロホルム：酢酸エチル＝3：1～2：1～3：2～1：1）カラムクロマトで精製を行い、目的化合物（0.56 g, 7%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 内部標準TMS)

5 A-form

7.23～7.39 (5H, m), 5.88 (1H, brs), 5.16 (2H, s), 3.83～3.93 (1H, m), 3.18～3.45 (4H, m), 2.17～2.27 (1H, m), 1.91～2.09 (2H, m), 1.77～1.88 (1H, m), 1.50～1.70 (2H, m), 0.88 (3H, t,  $J$   
10 = 7.3 Hz).

B-form

7.23～7.39 (5H, m), 5.74 (1H, brs), 5.04～5.14 (2H, m), 3.70～3.82 (1H, m), 3.18～3.45 (2H, m), 3.07～3.14 (1H, m), 2.87～2.96 (1H, m),  
15 2.00～2.10 (2H, m), 1.77～1.88 (1H, m), 1.50～1.77 (3H, m), 0.93 (3H, t,  $J$  = 7.3 Hz).

MS (FAB+, NBA)

$m/z$ : 291  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

実施例24

20 (3S)-3-(N-n-プロピル-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1-ジアミノホスフィニル-2-ピペリドンの合成

(3S)-3-(N-n-プロピル-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-ピペリドン (383.3 mg, 1.3201 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を外温-78℃で冷却した後、n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (2.46 M, 0.50 mL, 1.2300 mmol) をゆっくり滴下し、同温  
25 で30分間攪拌した。次いでオキシ塩化リン (242.9 mg, 1.5842 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液を加え、2.5時間攪拌した後、アンモニアのクロロホルム溶液 (1.7 M, 5.4 mL, 9.18 mmol) を加え、15分間攪拌した。

反応液に食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム溶液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られたオイルをシリカゲル（30 g, クロロホルム：メタノール＝19：1～14：1～9：1）カラムクロマトで精製を行い、目的化合物（273.1 mg, 56%）

5 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 内部標準TMS)

A - f o r m

7.29～7.40 (5H, m), 5.08～5.16 (2H, m), 3.91  
～3.98 (1H, m), 3.62～3.74 (1H, m), 3.51 (1H,  
10 t d,  $J=12.2\text{ Hz}$ ,  $3.4\text{ Hz}$ ), 3.33～3.46 (1H, m), 3.  
31 (2H, b r s), 3.15～3.27 (1H, m), 3.19 (2H, b  
r s), 2.08～2.20 (2H, m), 1.93～2.06 (1H, m),  
1.54～1.80 (3H, m), 0.91 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

B - f o r m

15 7.29～7.40 (5H, m), 5.03～5.19 (2H, m), 3.82  
～3.89 (1H, m), 3.62～3.74 (1H, m), 3.33～3.4  
6 (1H, m), 3.15～3.27 (2H, m), 3.15 (2H, b r s),  
2.53 (2H, b r s), 2.08～2.20 (2H, m), 1.93～2.  
06 (1H, m), 1.54～1.80 (3H, m), 0.95 (3H, t,  $J$   
20  $=7.3\text{ Hz}$ ).

MS (FAB+, Gly)

$m/z$ : 369  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 737  $[2\text{M}+\text{H}]^+$ .

実施例 25

(3S) - 3 - n - プロピルアミノ - 1 - ジアミノホスフィニル - 2 - ピペリド  
25 ンの合成

(3S) - 3 - (N - n - プロピル - ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 1  
- ジアミノホスフィニル - 2 - ピペリドン (160.6 mg, 0.4360  
mmol) のエタノール (3 mL) 溶液に、パラジウム黒 (16 mg) を加え、  
水素気流下、室温で4時間攪拌した。

反応液中の触媒を濾去し、溶媒を減圧濃縮し、目的化合物 (93.3 mg, 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3.30 ppm)

3.59~3.64 (2H, m), 3.30 (1H, dd,  $J=11.7\text{ Hz}$ , 5 6.3 Hz), 2.60 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2.18~2.25 (1H, m), 1.89~1.99 (1H, m), 1.79~1.88 (1H, m), 1.50~1.62 (3H, m), 0.95 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) .

MS (FAB+, Gly)

10  $m/z$  : 235  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 469  $[2\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 実施例 26

(3S)-3-(N-イソプロピル-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-  
ピペリドンの合成

(3S)-3-アミノ-2-ピペリドン (3.00 g, 26.28 mmol)  
15 にアセトン (15 mL) を加え、室温で終夜撹拌した。

反応液を減圧濃縮し、無色オイル (3.94 g, 97%) を得た。

得られた無色オイル (3.20 g, 20.75 mmol) にメタノール (30  
mL) 及び水素化シアノホウ素ナトリウム (1.31 g, 20.85 mmol)  
を加え、室温で30分間撹拌した。次いで反応液に酢酸 ( $d=1.049$ ; 1.  
20 31 mL, 22.88 mmol) を加えて、室温で30分間撹拌した。

反応液を減圧濃縮した後、水 (50 mL)、テトラヒドロフラン (30 mL)、  
炭酸水素ナトリウム (6.97 g, 82.97 mmol) 及び塩化ベンジルオキ  
シカルボニル ( $d=1.195$ , 11.8 mL, 82.66 mmol) を順に加  
え、室温で終夜撹拌した。

25 反応液の有機層を減圧濃縮した後、酢酸エチルで抽出。酢酸エチル溶液を飽和  
食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られたオ  
イルをシリカゲル (50 g, クロロホルム: 酢酸エチル = 2:1~1:1) カラ  
ムクロマトで精製を行い、目的化合物 (0.69 g, 11%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 内部標準TMS)



## A - f o r m

7. 28~7. 38 (5H, m), 5. 86 (1H, b r s), 5. 14 (2H, d, J=2. 4Hz) o r 4. 99~5. 13 (2H, m), 4. 30~4. 38 (1H, m), 3. 61~3. 68 (1H, m), 3. 46 (1H, t d, J = 11. 7Hz, 3. 4Hz), 3. 24~3. 29 (1H, m), 2. 29~2. 39 (1H, m), 1. 74~1. 95 (3H, m), 1. 25 (3H, d, J=6. 8Hz), 1. 15 (3H, d, J=6. 8Hz).

## B - f o r m

7. 28~7. 38 (5H, m), 5. 68 (1H, b r s), 4. 99~5. 13 (2H, m) o r 5. 11 (2H, d, J=2. 4Hz), 4. 46~4. 54 (1H, m), 3. 52~3. 60 (1H, m), 3. 03~3. 07 (1H, m), 2. 78 (1H, t d, J=11. 7Hz, 3. 4Hz), 2. 04~2. 15 (1H, m), 1. 67~1. 95 (3H, m), 1. 25 (3H, d, J=6. 8Hz), 1. 14 (3H, d, J=6. 8Hz).

15 MS (FAB+, NBA)

m/z : 291 [M+H]<sup>+</sup>.

## 実施例 27

(3S) - 3 - (N-イソプロピル-ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 1 - ジアミノホスフィニル - 2 - ピペリドン の合成

20 (3S) - 3 - (N-イソプロピル-ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2 - ピペリドン (783. 0mg, 2. 6967mmol) のテトラヒドロフラン (15mL) 溶液を外温-78℃で冷却した後、n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (2. 46M, 1. 04mL, 2. 5584mmol) を10分間かけて滴下し、同温で30分間攪拌した。次いでオキシ塩化リン (500. 0mg, 3. 2609mmol) のテトラヒドロフラン (3mL) 溶液を加え、30分間攪拌した。25 609mmol) のテトラヒドロフラン (3mL) 溶液を加え、30分間攪拌した後、アンモニアのクロロホルム溶液 (1. 7M, 11. 1mL, 18. 87mmol) を加え、5分間攪拌した。

反応液に食塩水を加え、クロロホルムで抽出。クロロホルム溶液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られたオイルを

シリカゲル (50 g, クロロホルム:メタノール=19:1~14:1~9:

1) カラムクロマトで精製を行い、目的化合物 (756.2 mg, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 内部標準TMS)

5 A-form

7.30~7.40 (5H, m), 5.08~5.14 (2H, m), 4.36~4.45 (1H, m), 3.94~4.00 (1H, m), 3.56~3.61 (1H, m), 3.49 (1H, td,  $J=12.7\text{ Hz}$ ,  $3.4\text{ Hz}$ ), 3.35 (2H, brs), 3.18 (2H, brs), 2.14~2.25 (1H, 10 m), 1.92~2.05 (2H, m), 1.68~1.80 (1H, m), 1.24 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.16 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ).

B-form

7.30~7.40 (5H, m), 5.04~5.16 (2H, m), 4.54~4.64 (1H, m), 3.83~3.90 (1H, m), 3.56~3.61 (1H, m), 3.18 (2H, brs), 3.14 (1H, td,  $J=12.7\text{ Hz}$ ,  $3.4\text{ Hz}$ ), 2.48 (2H, brs), 2.14~2.25 (1H, 15 m), 1.92~2.05 (2H, m), 1.68~1.80 (1H, m), 1.22 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.16 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ).

MS (FAB+, NBA)

20  $m/z$ : 369  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

実施例28

(3S)-3-イソプロピルアミノ-1-ジアミノホスフィニル-2-ピペリドンの合成

(3S)-3-(N-イソプロピルベンジルオキシカルボニルアミノ)-1- 25 -ジアミノホスフィニル-2-ピペリドン (450.1 mg, 1.2219 mmol) のエタノール (9 mL) 溶液に、パラジウム黒 (45 mg) を加え、水素気流下、室温で24時間攪拌した。

反応液中の触媒を濾去し、溶媒を減圧濃縮し、目的化合物 (284.6 mg, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 4.65 ppm)

3.68 (1H, dd,  $J=11.2\text{ Hz}$ ,  $6.8\text{ Hz}$ ), 3.42~3.58 (2H, m), 3.08~3.17 (1H, m), 2.15~2.23 (1H, m), 1.74~1.89 (2H, m), 1.48~1.58 (1H, m), 1.06 (6H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ).

MS (FAB+, Gly)

$m/z$ : 235  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 実施例 29

(3S)-3-(N-n-ブチルベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-ピ  
10 ペリドンの合成

(3S)-3-アミノ-2-ピペリドン (1.51 g, 13.23 mmol) のメタノール (3 mL) 溶液に n-ブチルアルデヒド ( $d=0.800$ , 1.3 mL, 14.42 mmol) を加え、室温で 3.5 時間撹拌した。

反応液を減圧濃縮後、メタノール (12 mL) 及び水素化シアノホウ素ナトリ  
15 ウム (2.45 g, 38.99 mmol) を加え、室温で 30 分間撹拌した。次いで反応液に酢酸 ( $d=1.049$ , 0.84 mL, 14.67 mmol) を加えて、室温で 30 分間撹拌した。

反応液を減圧濃縮した後、水及び炭酸水素ナトリウム (2.50 g, 29.75 mmol) を加えて、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を飽和食塩水で  
20 洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られたオイルにクロロホルム (50 mL) を加え、更に氷冷下でトリエチルアミン ( $d=0.7225$ , 2.8 mL, 20.00 mmol) 及び塩化ベンジルオキシカルボニル ( $d=1.195$ , 2.8 mL, 19.61 mmol) を順に加え、同温で 1 時間撹拌した。

25 反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られたオイルをシリカゲル (50 g, クロロホルム:酢酸エチル=3:1~2:1~1:1) カラムクロマトで精製を行い、目的化合物 (0.38 g, 9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 内部標準 TMS)

## A - f o r m

7. 27~7. 38 (5H, m), 5. 84 (1H, b r s), 5. 16 (2H, s), 3. 83~3. 92 (1H, m), 3. 23~3. 46 (4H, m), 2. 19~2. 27 (1H, m), 2. 01~2. 09 (1H, m), 1. 91~2. 00 (1H, m), 1. 78~1. 87 (1H, m), 1. 42~1. 65 (2H, m), 1. 25~1. 36 (2H, m), 0. 88 (3H, t, J=7. 3 Hz).

## B - f o r m

7. 27~7. 38 (5H, m), 5. 69 (1H, b r s) 5. 06~5. 16 (2H, m), 3. 72~3. 83 (1H, m), 3. 23~3. 40 (2H, m), 3. 08~3. 15 (1H, m), 2. 88~2. 97 (1H, m), 1. 67~2. 10 (4H, m), 1. 42~1. 65 (2H, m), 1. 32~1. 45 (2H, m), 0. 94 (3H, t, J=7. 3 Hz).

## MS (FAB+, NBA)

15 m/z : 305 [M+H]<sup>+</sup>.

## 実施例30

(3S) - 3 - (N - n - ブチル - ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 1 - ジアミノホスフィニル - 2 - ピペリドンの合成

(3S) - 3 - (N - n - ブチル - ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2 -  
20 ピペリドン (403. 2mg, 1. 3246mmol) のテトラヒドロフラン  
(12mL) 溶液を外温 - 78℃で冷却した後、n - ブチルリチウムヘキサン溶液 (2. 46M, 0. 51mL, 1. 2546mmol) をゆっくり滴下し、同温で1. 5時間攪拌した。次いでオキシ塩化リン (243. 7mg, 1. 5894mmol) のテトラヒドロフラン (1mL) 溶液を加え、30分間攪拌した後、  
25 アンモニアのクロロホルム溶液 (1. 7M, 5. 0mL, 8. 50mmol) を加え、5分間攪拌した。

反応液に食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム溶液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られたオイルをシリカゲル (30g, クロロホルム : メタノール = 14 : 1 ~ 9 : 1) カラ

ムクロマトで精製を行い、目的化合物 (185.0 mg, 37%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 内部標準TMS)

A-form

7.29~7.40 (5H, m), 5.07~5.15 (2H, m), 3.90  
5 ~3.98 (1H, m), 3.62~3.74 (1H, m), 3.51 (1H,  
td,  $J=12.2\text{ Hz}$ ,  $3.4\text{ Hz}$ ), 3.33~3.47 (1H, m), 3.  
32 (2H, brs), 3.15~3.30 (1H, m), 3.18 (2H, b  
rs), 2.07~2.20 (2H, m), 1.95~2.05 (1H, m),  
1.50~1.80 (3H, m), 1.27~1.42 (2H, m), 0.90  
10 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

B-form

7.29~7.40 (5H, m), 5.03~5.18 (2H, m), 3.82  
~3.90 (1H, m), 3.62~3.74 (1H, m), 3.33~3.4  
7 (1H, m), 3.15~3.30 (2H, m), 3.16 (2H, brs),  
15 2.54 (2H, brs), 2.07~2.20 (2H, m), 1.95~2.  
05 (1H, m), 1.50~1.80 (3H, m), 1.27~1.42 (2  
H, m), 0.95 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

MS (FAB+, Gly)

$m/z$ : 383  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 765  $[2\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 20 実施例31

(3S)-3-n-ブチルアミノ-1-ジアミノホスフィニル-2-ピペリドン  
の合成

(3S)-3-(N-n-ブチル-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1-  
25 ジアミノホスフィニル-2-ピペリドン (126.5 mg, 0.3308  
mmol) をエタノール (6 mL) と水 (0.3 mL) の混合溶液に溶解し、パ  
ラジウム黒 (13 mg) を加え、水素気流下、室温で6時間攪拌した。

反応液中の触媒を濾去し、溶媒を減圧濃縮した後、ダイアニオンHP-20  
(10 mL, 水-メタノール勾配溶出) にて精製を行い、目的化合物 (19.2  
mg, 23%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3.30 ppm)

3.59~3.64 (2H, m), 3.31 (1H, dd,  $J=11.2\text{ Hz}$ ,  
6.8 Hz), 2.64 (2H, dd,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 6.8 Hz) 2.18  
~2.25 (1H, m), 1.89~1.99 (1H, m), 1.78~1.8  
5 8 (1H, m), 1.48~1.65 (3H, m), 1.34~1.43 (2H,  
m), 0.94 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

MS (FAB+, Gly)

$m/z$ : 249  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 497  $[2\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 実施例 32

- 10 (3S)-3-(N-ベンジル-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-ピペリ  
リドンの合成

(3S)-3-アミノ-2-ピペリドン (4.00 g, 35.04 mmol)  
にベンズアルデヒド ( $d=1.044$ , 5.4 mL, 53.12 mmol) を加  
え、室温で5分間攪拌した。

- 15 結晶化した反応液にトルエン (10 mL) 及びエーテル (20 mL) を加え、  
デカンテーションし、更に結晶をエーテル及びエーテル-n-ヘキサン  
の混合溶  
液で洗浄し、(3S)-3-ベンジリデンアミノ-2-ピペリドン (5.78  
g) を得た。また、デカンテーションの溶液及び洗浄液を減圧濃縮して得られた  
結晶をエーテル-n-ヘキサンの混合溶液で洗浄し、(3S)-3-ベンジリデ  
20 ンアミノ-2-ピペリドン (1.00 g, 合計6.78 g, 96%) を得た。

- (3S)-3-ベンジリデンアミノ-2-ピペリドン (5.26 g, 26.0  
1 mmol) のメタノール (60 mL) 溶液に、氷冷下で水素化シアノホウ素ナ  
トリウム (1.64 g, 26.10 mmol) を加え、同温で30分間攪拌した。  
次いで反応液に酢酸 ( $d=1.049$ , 1.80 mL, 31.21 mmol) を  
25 加えて、氷冷下で30分間攪拌した。

反応液を減圧濃縮した後、水 (100 mL) 及びテトラヒドロフラン (50  
mL) 加えた後、氷冷下で炭酸水素ナトリウム (8.74 g, 104.04  
mmol) 及び塩化ベンジルオキシカルボニル ( $d=1.195$ , 9.3 mL,  
65.14 mmol) を加え、氷冷下で40分間、室温で20分間攪拌した。

反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出。酢酸エチル溶液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られたオイルをシリカゲル（100 g, クロロホルム：酢酸エチル＝2：1～1：1～クロロホルム：酢酸エチル：メタノール＝1：1：0.1）カラムクロマトで精製を行い、目的化  
5 合物（7.20 g, 79%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 内部標準TMS)

A-form

7.24～7.39 (10H, m), 5.98 (1H, brs), 5.17 (2  
H, s), 4.69 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 4.53 (1H, d,  $J$   
10  $=16.1\text{ Hz}$ ), 3.93～4.02 (1H, m), 3.35 (1H, td,  
 $J=11.7\text{ Hz}$ , 3.4 Hz), 3.21～3.26 (1H, m), 2.03  
～2.14 (1H, m), 1.78～1.86 (1H, m), 1.50～1.7  
2 (2H, m).

B-form

15 7.24～7.39 (10H, m), 5.81 (1H, brs), 5.11～5.  
21 (2H, m), 4.84 (1H, d,  $J=15.1\text{ Hz}$ ), 4.48 (1H,  
d,  $J=15.1\text{ Hz}$ ), 3.70～3.78 (1H, m), 3.02～3.0  
8 (1H, m), 2.85 (1H, td,  $J=11.7\text{ Hz}$ , 3.4 Hz), 1.  
86～1.97 (1H, m), 1.78～1.86 (1H, m), 1.50～1.  
20 72 (2H, m).

MS (FAB+, NBA)

$m/z$  : 339  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

実施例33

(3S) - 3 - (N-ベンジル-ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 1-ジア  
25 ミノホスフィニル-2-ピペリドンの合成

(3S) - 3 - (N-ベンジル-ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2-ピ  
ペリドン (6.90 g, 20.39 mmol) のテトラヒドロフラン (100  
mL) 溶液を外温-78℃で冷却した後、n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (2.  
46 M, 7.9 mL, 19.43 mmol) を20分間かけて滴下し、同温で2

0分間攪拌した。次いでオキシ塩化リン (3.75 g, 24.46 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を加え、同温で10分間、室温で20分間攪拌し、外温 $-78^{\circ}\text{C}$ で冷却した後、液体アンモニア ( $d=0.771$ , 2.5 mL, 113.18 mmol) を加え、5分間攪拌した。

- 5 反応液に食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム溶液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られたオイルをシリカゲル (120 g, クロロホルム：酢酸エチル：メタノール=10：10：0～10：9：1～10：8：2) カラムクロマトで精製を行い、目的化合物 (4.17 g, 49%) を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 内部標準TMS)

A-form

- 7.27～7.39 (10H, m), 5.13～5.20 (2H, m), 4.76 (1H, brd,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 4.48 (1H, brd,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 3.85～3.92 (1H, m), 3.72～3.81 (1H, m),  
15 3.47 (1H, td,  $12.2\text{ Hz}$ ,  $3.4\text{ Hz}$ ), 3.31 (2H, brs), 3.20 (2H, brs), 1.95～2.12 (1H, m), 1.78～1.94 (2H, m), 1.54～1.72 (1H, m).

B-form

- 7.27～7.39 (10H, m), 5.11～5.26 (2H, m), 4.94 (1H, brd,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 4.42 (1H, brd,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 3.72～3.81 (1H, m), 3.61～3.68 (1H, m),  
20 3.11～3.20 (1H, m), 3.14 (2H, brs), 2.54 (2H, brs), 1.95～2.12 (1H, m), 1.78～1.94 (2H, m), 1.54～1.72 (1H, m).

25 MS (FAB+, NBA)

$m/z$ : 417  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

実施例3.4

(3S)-3-ベンジルアミノ-1-ジアミノホスフィニル-2-ピペリドンの合成



(3S)-3-(N-ベンジル-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1-ジアミノホスフィニル-2-ピペリドン (501.1 mg, 1.2034 mmol) をエタノール (10 mL) に溶解し、パラジウム黒 (50 mg) を加え、水素気流下、室温で一晩攪拌した。

- 5 反応液中の触媒を濾去し、溶媒を減圧濃縮した後、ダイアニオン HP-20 (25 mL, 水-メタノール勾配溶出) にて精製を行い、目的化合物 (251.1 mg, 74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3.30 ppm)

- 7.30~7.37 (4H, m), 7.25 (1H, tt,  $J=6.8\text{ Hz}$ , 2.0 Hz), 3.83 (2H, q,  $J=12.7\text{ Hz}$ ), 3.60 (2H, ddd,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 4.3 Hz, 1.5 Hz), 3.28 (1H, dd,  $J=11.2\text{ Hz}$ , 6.8 Hz), 2.23 (1H, td,  $J=11.2\text{ Hz}$ , 5.9 Hz), 1.89~1.99 (1H, m), 1.75~1.86 (1H, m), 1.61 (1H, dddd,  $J=12.7\text{ Hz}$ , 11.2 Hz, 9.8 Hz, 5.9 Hz).
- 15

MS (FAB+, Gly)

$m/z$ : 283  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

実施例 35

- (3S)-3-(N-フルフリル-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-ピペリドンの合成
- 20

(3S)-3-アミノ-2-ピペリドン (1.15 g, 10.07 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液に、フルフラール ( $d=1.160$ , 0.91 mL, 10.99 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。

- 反応液を減圧濃縮した後、メタノール (10 mL) 及び水素化ホウ素ナトリウム (0.46 g, 12.16 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。
- 25

反応液を減圧濃縮した後、クロロホルム (15 mL) を加え、次いで氷冷下でトリエチルアミン ( $d=0.7255$ , 2.8 mL, 19.99 mmol) 及び塩化ベンジルオキシカルボニル ( $d=1.195$ , 2.2 mL, 12.16 mmol) を加え、氷冷下で2時間攪拌した。

- 反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られたオイルをシリカゲル（100 g, クロロホルム：酢酸エチル＝2：1～1：1～クロロホルム：酢酸エチル：メタノール＝1：1：0.1）カラムクロマトで精製を行い、
- 5 目的化合物（7.20 g, 79%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 内部標準TMS)

A-form

- 7.27～7.37 (6H, m), 6.30 (1H, dd,  $J=2.9\text{ Hz}$ , 2.0 Hz), 6.18 (1H, d,  $J=2.9\text{ Hz}$ ), 5.94 (1H, brs),
- 10 5.17 (2H, s), 4.65 (1H, brd,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 4.49 (1H, brd,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 4.05～4.13 (1H, m), 3.37 (1H, td,  $J=11.7\text{ Hz}$ , 3.4 Hz), 3.22～3.28 (1H, m), 2.01～2.11 (1H, m), 1.58～1.95 (3H, m).

B-form

- 15 7.27～7.37 (6H, m), 6.31～6.34 (2H, m), 5.79 (1H, brs), 5.09～5.17 (2H, m), 4.82 (1H, brd,  $J=15.1\text{ Hz}$ ), 4.45 (1H, brd,  $J=15.1\text{ Hz}$ ), 3.87～3.95 (1H, m), 3.06～3.12 (1H, m), 2.89 (1H, td,  $J=11.7\text{ Hz}$ , 3.4 Hz), 1.58～1.95 (4H, m).

- 20 MS (FAB+, NBA)

$m/z$ : 329  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 実施例36

(3S)-3-(N-フルフリル-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1-ジアミノホスフィニル-2-ピペリドンの合成

- 25 (3S)-3-(N-フルフリル-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-ピペリドン (1.11 g, 3.38 mmol) のテトラヒドロフラン (25 mL) 溶液を外温-78℃で冷却した後、n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (2.46 M, 1.3 mL, 3.20 mmol) を20分間かけて滴下し、同温で20分間攪拌した。次いでオキシ塩化リン (0.62 g, 4.04 mmol) のテト

ラヒドロフラン (3 mL) 溶液を加え、同温で1時間、室温で45分間攪拌し、外温-78℃で冷却した後、アンモニアのクロロホルム溶液 (1.7 M, 21 mL, 35.7 mmol) を加え、5分間攪拌した。

反応液に食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム溶液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られたオイルをシリカゲル (50 g, クロロホルム:メタノール=19:1~14:1) カラムクロマトで精製を行い、目的化合物 (0.61 g, 45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 内部標準TMS)

A-form

10 7.32~7.39 (6H, m), 6.32 (1H, dd,  $J=4.9\text{ Hz}$ ,  $3.0\text{ Hz}$ ), 6.23 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 5.12~5.20 (2H, m), 4.72 (1H, brd,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 4.42 (1H, brd,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 3.87~3.95 (2H, m), 3.48 (1H, td,  $J=12.2\text{ Hz}$ ,  $3.4\text{ Hz}$ ), 3.31 (2H, brs), 3.20 (2H, brs), 1.64~2.10 (4H, m).

B-form

7.32~7.39 (6H, m), 6.33~6.35 (2H, m), 5.07~5.23 (2H, m), 4.91 (1H, brd,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 4.38 (1H, brd,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 3.77~3.87 (2H, m), 20 3.16 (2H, brs), 3.13~3.23 (1H, m), 2.58 (2H, brs), 1.64~2.10 (4H, m).

MS (FAB+, NBA)

$m/z$ : 407  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

実施例37

25 (3S)-3-フルフリルアミノ-1-ジアミノホスフィニル-2-ピペリドン  
の合成

(3S)-3-(N-フルフリル-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1-ジアミノホスフィニル-2-ピペリドン (356.2 mg, 0.8765 mmol) をエタノール (6 mL) に溶解し、パラジウム黒 (35 mg) を加え、

水素気流下、室温で一晩攪拌した。

反応液中の触媒を濾去し、溶媒を減圧濃縮した後、ダイアニオンHP-20 (20 mL, 水-メタノール勾配溶出) にて精製を行い、目的化合物 (78.4 mg, 33%) を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3.30 ppm)

7.44 (1H, dd,  $J=2.0\text{ Hz}$ ,  $1.0\text{ Hz}$ ), 6.35 (1H, dd,  $J=3.4\text{ Hz}$ ,  $2.0\text{ Hz}$ ), 6.29 (1H, dd,  $J=3.4\text{ Hz}$ ,  $1.0\text{ Hz}$ ), 3.80~3.89 (2H, m), 3.60 (1H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 3.59 (1H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 3.26 (1H, dd,  $J=1.2\text{ Hz}$ ,  $6.8\text{ Hz}$ ), 2.17~2.25 (1H, m), 1.88~1.98 (1H, m), 1.75~1.86 (1H, m), 1.56 (1H, ddd,  $J=12.7\text{ Hz}$ ,  $11.2\text{ Hz}$ ,  $9.8\text{ Hz}$ ,  $5.9\text{ Hz}$ ).

MS (FAB+, Gly)

$m/z$ : 273  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 15 実施例 38

(3S, P(RS))-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-アミノ (ベンゾイルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドンの合成

(3S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ジアミノホスフィニル-2-ピペリドン 475 mg (1.5 mmol) をピリジン (10 mL) に懸濁した溶液に、室温でベンゾイルクロリド (281 mg, 2.0 mmol) を滴下し、同温で8時間攪拌した。

反応液を約50度に加温しながら減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル (酢酸エチル:メタノール=40.1~30:1) カラムクロマトにて精製を行った後、ヘキサン-酢酸エチル (1:1) で結晶化した。得られた結晶をろ過し、更に上記混合溶液で洗浄することにより、目的化合物 (190 mg, 29%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ , 内部標準TMS)

9.72 (1H, t,  $J=10.0\text{ Hz}$ ), 7.90 (2H, dd,  $J=7.0\text{ Hz}$ ,  $1.7\text{ Hz}$ ), 7.40~7.60 (4H, m), 7.30 (5H, m),

5. 00 (2H, s), 4. 74 (2H, brt, 4. 0Hz), 3. 80~4. 20 (2H, m), 3. 65 (1H, m), 1. 50~2. 10 (4H, m).

MS(FAB+)

m/z : 431 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 5 実施例39

(3S, P(RS)) - 3-アミノ-1-アミノ(ベンゾイルアミノ)ホスフィニル-2-ピペリドンの合成

(3S, P(RS)) - 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-アミノ(ベンゾイルアミノ)ホスフィニル-2-ピペリドン(60. 5mg, 0. 14 mmol)のエタノール(10mL)溶液に、パラジウム黒(12. 1mg)を加え、水素雰囲気下、室温で24時間攪拌した。

反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより目的化合物(40. 5mg, 100%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>, 内部標準TMS)

15 7. 90 (2H, m), 7. 40~7. 60 (3H, m), 4. 72 (2H, brs), 4. 38 (1H, brs), 3. 80 (1H, m), 3. 60 (2H, m), 2. 03 (1H, m), 1. 78 (2H, m), 1. 40 (1H, m).

MS(FAB+)

m/z : 297 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 20 実施例40

(3S, P(RS)) - 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-アミノ(フェニルカルバモイルアミノ)ホスフィニル-2-ピペリドンの合成

(3S) - 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ジアミノホスフィニル-2-ピペリドン(1000mg, 3. 1mmol)をピリジン(10mL)に懸濁した溶液に、室温でフェニルイソシアナート(0. 50mL, 548mg, 4. 6mmol)を滴下し、同温で4日間攪拌した。

反応液を約50度に加温しながら減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル(酢酸エチル:メタノール=10:1)カラムクロマトにて精製することにより目的化合物(500mg, 36%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ , 内部標準TMS)

8. 78 (1H, s), 7. 90 (1H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 7. 49 (1H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 7. 20~7. 43 (9H, m), 6. 95~7. 05 (1H, m), 5. 02 (2H, s), 4. 78 (2H, brs), 3. 35 0~3. 80 (3H, m), 1. 60~2. 10 (4H, m).

MS(ESI+)

$m/z$ : 446  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 実施例41

(3S, P(RS)) - 3-アミノ-1-アミノ (フェニルカルバモイルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドンの合成

(3S) - 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-アミノ (フェニルカルバモイルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン (30mg, 0. 067 mmol) のエタノール (10mL) 溶液にパラジウム黒 (5mg) を加え、水素気流下、室温で24時間攪拌した。

15 反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより目的化合物 (20mg, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ , 内部標準TMS)

8. 88 (1H, s), 7. 20~7. 42 (4H, m), 6. 98 (1H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4. 76 (2H, brs), 3. 00~3. 80 (6H, m), 1. 93~2. 13 (1H, m), 1. 67~1. 84 (2H, m), 1. 30~1. 55 (1H, m).

MS(ESI+)

$m/z$ : 312  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 実施例42

25 (3R) - 3-アミノ-1-ジアミノホスフィニル-2-ピペリドンの合成

(3R) - 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ジアミノホスフィニル-2-ピペリドン (804. 9mg, 2. 4668 mmol) をエタノール (30mL) に溶解し、パラジウム黒 (80mg) を加え、水素気流下、外温50℃で1時間、室温で一晩攪拌した。

反応液中の触媒を濾去し、溶媒を減圧濃縮し、目的化合物（464.0mg, 98%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 4.65 ppm)

3.45 (1H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.44 (1H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.38 (1H, dd,  $J=11.2\text{Hz}$ ,  $6.8\text{Hz}$ ), 2.00~2.09 (1H, m), 1.68~1.82 (2H, m), 1.39~1.49 (1H, m).

MS (FAB+, Gly)

$m/z$ : 193  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 10 実施例43

(3S)-3-アミノ-1-ジアミノホスフィニル-2-ペルヒドロアゼピノン  
の合成

(3S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ジアミノホスフィニル-2-ペルヒドロアゼピノン (240.8mg, 0.7765mmol) をエタノール (10mL) に溶解し、パラジウム黒 (24mg) を加え、水素気流下、室温で一晩攪拌した。

反応液中の触媒を濾去し、溶媒を減圧濃縮した。得られた結晶をエーテルで洗浄し、目的化合物 (155.5mg, 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 4.65 ppm)

3.85~3.93 (1H, m), 3.80 (1H, brd,  $J=10.3\text{Hz}$ ), 3.27 (1H, td,  $J=11.7\text{Hz}$ ,  $15.6\text{Hz}$ ), 1.68~1.80 (3H, m), 1.55~1.66 (1H, m), 1.39~1.49 (1H, m), 1.21~1.33 (1H, m).

MS (FAB+, Gly)

$m/z$ : 207  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 413  $[2\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 実施例44

(3S)-3-アミノ-1-ジアミノホスフィニル-2-ピロリドンの合成

(3S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ジアミノホスフィニル-2-ピロリドン (401.5mg, 1.2858mmol) をエタノール (4

mL) と水 (0.8 mL) の混合溶液に懸濁し、パラジウム黒 (40 mg) を加え、水素気流下、室温で5時間攪拌した。

反応液中の触媒を濾去し、溶媒を減圧濃縮した。得られたオイルをエタノール-エーテルの混合溶媒で結晶化を行い、目的化合物 (132.5.5 mg, 54.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 4.65 ppm)

3.71 (1H, dd,  $J=11.2\text{ Hz}$ , 8.3 Hz), 3.57~3.63 (1H, m), 3.45 (1H, td,  $J=10.3\text{ Hz}$ , 6.4 Hz), 2.32~2.40 (1H, m), 1.72~1.83 (1H, m).

10 MS (FAB+, Gly)

$m/z$ : 179  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 実施例 45

(3S)-3-アミノ-1-ジアミノホスフィニル-2-ピペリドン塩酸塩 (実施例1の化合物の塩酸塩) の合成

15 (3S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ジアミノホスフィニル-2-ピペリドン (1.22 g, 3.74 mmol) をメタノール (16 mL) - 水 (4 mL) の混合液に溶解し、パラジウム黒 (0.12 g) を加え、水素気流下、室温で4時間攪拌した。

反応液中の触媒を濾去し、溶媒を減圧濃縮した後、残渣をエタノール (25

20 mL) - エーテル (約 10 mL) に溶解し、4規定塩化水素酸ジオキサン溶液 (0.9 mL) をエタノール (6 mL) で希釈した溶液を滴下し、析出した結晶を濾取することにより目的化合物 (0.69 g, 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 4.65 ppm)

3.83 (1H, dd,  $J=11.7\text{ Hz}$ , 6.8 Hz), 3.47~3.53 (2H, m), 2.19 (1H, td,  $J=11.7\text{ Hz}$ , 6.8 Hz), 1.74~1.92 (2H, m), 1.59~1.72 (1H, m).

#### 実施例 46

(3S)-3-アミノ-1-ジアミノホスフィニル-2-ピペリドン 1/2 ジベンゾイル-D-(+)-酒石酸塩 (実施例1の化合物の 1/2 ジベンゾイル-D



— (—) —酒石酸塩) の合成

(3S) — 3 — ベンジルオキシカルボニルアミノ — 1 — ジアミノホスフィニル — 2 — ピペリドン (5.0 g, 15.3 mmol) のエタノール (50 mL) に懸濁し、パラジウム黒 (250 mg) を加え、水素気流下室温で1日攪拌した。

- 5 反応液中の触媒を濾去し、得られた濾液に、水 (10 mL) とジベンゾイル — D — (—) — 酒石酸 (2.88 g, 7.7 mmol) のエタノール (40 mL) 溶液を加え、次いでエタノール (40 mL) を加えた。析出した結晶を濾取することにより目的化合物 (4.77 g, 84%) を得た。本結晶は、実施例1及び実施例45の化合物にみられた吸湿性が観察されず、安定性に優れていることが示
- 10 された。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 内部標準TMS)

- 8.12~8.23 (2H, m), 7.55~7.65 (1H, m), 7.42~7.53 (2H, m), 5.84 (1H, s), 3.80~3.99 (1H, m), 3.53~3.68 (2H, m), 2.15~2.37 (1H, m), 1.64~1.95 (3H, m).
- 15

MS (ESI+)

$m/z$  : 193  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

MS (ESI-)

$m/z$  : 357  $[\text{M}(\text{ジベンゾイル酒石酸})-\text{H}]^-$ .

20 実施例47

(3S, P (R or S)) — 3 — ベンジルオキシカルボニルアミノ — 1 — アミノ (アセチルアミノ) ホスフィニル — 2 — ピペリドン及び (3S, P (S or R)) — 3 — ベンジルオキシカルボニルアミノ — 1 — アミノ (アセチルアミノ) ホスフィニル — 2 — ピペリドンの合成

- 25 (3S) — 3 — ベンジルオキシカルボニルアミノ — 2 — ピペリドン (2.00 g, 6.13 mmol) をピリジン (80 mL) に加温溶解した溶液に、室温でアセチルクロリド (0.52 mL, 7.31 mmol) を滴下し、同温で6時間攪拌した。

反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に30%アセトン水溶液を加え、析出して

いる結晶を濾取した。得られた結晶にアセトンを加え不溶物をろ過した後、ろ液を濃縮し、結晶を酢酸エチル-エーテルの混合溶媒で洗浄することにより目的の (3S, P(S or R)) - 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-アミノ (アセチルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン (0.41 g, 18%) を得た。

また、結晶を除いた30%アセトン水溶液をダイアニオンHP-20 (100 mL, 水-アセトン勾配溶出) にて精製を行い、溶出部を濃縮後、得られた結晶を酢酸エチルに溶解して不溶物をろ過した。このろ液を濃縮し、得られた結晶をエーテルで洗浄することにより目的の (3S, P(R or S)) - 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-アミノ (アセチルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン (0.72 g, 32%) を得た。

(3S, P(R or S)) - 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-アミノ (アセチルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 内部標準TMS)

9.40 (1H, brs), 7.46 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.29 ~ 7.39 (5H, m), 5.03 (2H, s), 4.59 (2H, brs), 4.14 (1H, td,  $J=7.8, 11.7\text{ Hz}$ ), 3.71 ~ 3.79 (1H, m), 3.46 ~ 3.54 (1H, m), 1.97 ~ 2.05 (1H, m), 1.83 ~ 1.94 (1H, m), 1.89 (3H, s), 1.70 ~ 1.80 (1H, m), 1.52 ~ 1.62 (1H, m).

MS (ESI+)

$m/z$ : 391  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(3S, P(S or R)) - 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-アミノ (アセチルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 内部標準TMS)

9.41 (1H, brs), 7.48 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.29 ~ 7.39 (5H, m), 5.03 (2H, s), 4.63 (2H, brs), 4.00 ~ 4.07 (1H, m), 3.52 ~ 3.63 (2H, m), 1.96 ~ 2.04 (1H, m), 1.90 (3H, s), 1.74 ~ 1.81 (2H,

m), 1.61~1.72 (1H, m).

MS (ESI+)

m/z : 391 [M+Na]<sup>+</sup>.

#### 実施例 48

- 5 (3S, P (R or S)) - 3-アミノ-1-アミノ (アセチルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン 1/2 フマル酸塩の合成

(3S, P (S or R)) - 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-アミノ (アセチルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン (225.5 mg, 0.6122 mmol) のエタノール (15 mL) 溶液に、パラジウム黒 (45.0  
10 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。

反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した後、水 (2 mL) - エタノール (2 mL) の混合溶媒に溶解し、フマル酸 (35.5 mg, 0.3058 mmol) を加え、濃縮した後、得られた結晶をエタノールで洗浄することにより目的化合物 (141.4 mg, 79%) を得た。

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O, 内部標準 3-(トリメチルシリル) プロピオン酸-2, 2, 3, 3-d<sub>4</sub>ナトリウム塩)  
6.54 (1H, s), 4.17 (1H, dd, J=12.2, 6.8 Hz),  
3.82 (1H, tdd, J=5.4, 12.7, 7.7 Hz), 3.63~3.74 (1H, m), 2.40 (1H, td, J=12.2, 6.4 Hz), 1.  
20 92~2.15 (5H, m), 1.80 (1H, tdd, J=12.2, 9.3, 6.8 Hz).

MS (ESI+)

m/z : 257 [M+Na]<sup>+</sup>.

#### 実施例 49

- 25 (3S, P (S or R)) - 3-アミノ-1-アミノ (アセチルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン 1/2 フマル酸塩の合成

(3S, P (R or S)) - 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-アミノ (アセチルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン (150.5 mg, 0.4086 mmol) のエタノール (10 mL) 溶液に、パラジウム黒 (30.0

mg)を加え、水素雰囲気下、室温で4時間撹拌した。

反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した後、水(2 mL)－エタノール(2 mL)の混合溶媒に溶解し、フマル酸(23.7 mg, 0.2042 mmol)を加え、濃縮した後、得られた結晶をエタノールで洗浄することにより目的化合物(114.6 mg, 96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 内部標準3-(トリメチルシリル)プロピオン酸-2, 2, 3, 3-d4ナトリウム塩)  
6.53 (1H, s), 4.12 (1H, dd,  $J=11.7, 6.8\text{ Hz}$ ),  
3.70~3.77 (2H, m), 2.40 (1H, td,  $J=11.2, 4.9\text{ Hz}$ ), 1.83~2.13 (6H, m).

MS(ESI+)

$m/z$ : 257  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

#### 実施例50

(3S, P(SR))－3-ベンジルオキシカルボニルアミノ－1-アミノ(n-ブタノイルアミノ)ホスフィニル－2-ピペリドンの合成

(3S)－3-ベンジルオキシカルボニルアミノ－2-ピペリドン(520.5 mg, 1.5952 mmol)をピリジン(20 mL)に加温溶解した溶液に、室温で酪酸無水物(0.31 mL, 1.8950 mmol)を滴下し、外温60℃で2日間撹拌した。

反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に30%アセトン水溶液を加え、ダイアニオンHP-20(20 mL, 水－アセトン勾配溶出)にて精製を行った。得られたオイルをダイアニオンLH-20(200 mL, メタノール)にて精製を行うことにより目的化合物(300.3 mg, 47%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 内部標準TMS)

#### 25 立体異性体A

7.85~7.93 (1H, m), 7.29~7.37 (5H, m), 5.65~5.72 (1H, m), 5.11 (2H, m), 4.21~4.31 (1H, m), 3.82~4.02 (3H, m), 3.67~3.75 (1H, m), 2.32~2.46 (1H, m), 2.26 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.8

0~1. 96 (2H, m), 1. 52~1. 66 (3H, m), 0. 91 (3H, t,  $J=7. 3\text{ Hz}$ ).

立体異性体B

7. 74~7. 84 (1H, m), 7. 29~7. 37 (5H, m), 5. 57  
5 ~5. 65 (1H, m), 5. 11 (2H, m), 4. 21~4. 31 (1H, m), 3. 82~4. 02 (3H, m), 3. 56~3. 66 (1H, m), 2. 32~2. 46 (1H, m), 2. 26 (2H, t,  $J=7. 3\text{ Hz}$ ), 2. 00~2. 10 (1H, m), 1. 80~1. 96 (1H, m), 1. 52~1. 66 (3H, m), 0. 91 (3H, t,  $J=7. 3\text{ Hz}$ ).

10 MS(ESI+)

$m/z$ : 419  $[M+Na]^+$ .

実施例51

(3S, P(SR))-3-アミノ-1-アミノ(n-ブタノイルアミノ)ホスフィニル-2-ピペリドンの合成

15 (3S, P(SR))-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-アミノ(n-ブタノイルアミノ)ホスフィニル-2-ピペリドン(153. 2mg, 0. 3865mmol)のエタノール(10mL)溶液に、パラジウム黒(30. 0mg)を加え、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。

反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより目的化合物(101. 1mg,

20 100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 内部標準TMS)

3. 87~3. 95 (1H, m), 3. 82 (2H, brs), 3. 67~3. 79 (1H, m), 3. 43 and 3. 40 (1H, dd,  $J=12. 2, 6. 8\text{ Hz}$ ), 2. 20~2. 32 (3H, m), 1. 53~2. 09 (5H, m),  
25 0. 94 and 0. 94 (3H, t,  $J=7. 3\text{ Hz}$ ).

MS(ESI+)

$m/z$ : 285  $[M+Na]^+$ .

実施例52

(3S, P(SR))-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-アミノ(t

ーブチルアセチルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドンの合成

(3S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ピペリドン (503.0 mg, 1.5416 mmol) をピリジン (20 mL) に加温溶解した溶液に、室温でt-ブチルアセチルクロリド (0.26 mL, 1.8716 mmol) を  
5 滴下し、同温で3日間攪拌した。

反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に30%アセトン水溶液を加え、ダイアニオンHP-20 (20 mL, 水-アセトン勾配溶出) にて精製を行った後、溶出部のアセトンを減圧留去し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られたオイルをn-ヘ  
10 キサンにて結晶化を行うことにより目的化合物 (624.7 mg, 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 内部標準TMS)

立体異性体A

9.28 (1H, brd,  $J=9.8\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, brd,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.29~7.38 (5H, m), 5.03 (2H, s), 4.57  
15 (1H, brs), 4.56 (1H, brs), 4.14 (1H, td,  $J=7.8, 12.2\text{ Hz}$ ), 3.77~3.84 (1H, m), 3.44~3.57 (1H, m), 1.97~2.07 (3H, m), 1.84~1.93 (1H, m), 1.72~1.81 (1H, m), 1.56 (1H, tt,  $J=12.2,$   
20 7.8 Hz), 0.94 (9H, s).

立体異性体B

9.28 (1H, brd,  $J=9.8\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, brd,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.29~7.38 (5H, m), 5.03 (2H, s), 4.59  
(1H, brs), 4.58 (1H, brs), 3.95~4.04 (1H, m), 3.61~3.68 (1H, m), 3.44~3.57 (1H, m), 1.97~2.07 (3H, m), 1.62~1.81 (3H, m), 0.94 (9  
25 H, s).

MS(ESI+)

$m/z$ : 447  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

## 実施例 5 3

(3 S, P (S R)) - 3 - アミノ - 1 - アミノ (t - ブチルアセチルアミノ)  
ホスフィニル - 2 - ピペリドンの合成

- (3 S, P (S R)) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - アミノ  
5 (t - ブチルアセチルアミノ) ホスフィニル - 2 - ピペリドン (261.7 mg,  
0.6166 mmol) のエタノール (15 mL) 溶液に、パラジウム黒 (50.  
0 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。

反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより目的化合物 (175.5 mg,  
98%) を得た。

- 10  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 内部標準TMS)

立体異性体A

- 9.28 (1H, brs), 4.54 (1H, brs), 4.54 (1H, brs), 3.70~3.80 (1H, m), 3.41~3.49 (1H, m), 3.  
31 (1H, dd,  $J=11.2, 6.8\text{ Hz}$ ), 1.97~2.09 (3H,  
15 m), 1.62~1.92 (2H, m), 1.26~1.38 (1H, m), 0.  
94 (9H, s).

立体異性体B

- 9.28 (1H, brs), 4.58 (1H, brs), 4.57 (1H, brs), 3.57~3.65 (1H, m), 3.49~3.57 (1H, m), 3.  
20 17 (1H, dd,  $J=11.2, 6.8\text{ Hz}$ ), 1.97~2.09 (3H,  
m), 1.62~1.92 (2H, m), 1.38~1.47 (1H, m), 0.  
93 (9H, s).

MS (ESI+)

$m/z$ : 313  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

## 25 実施例 5 4

(3 S, P (S R)) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - アミノ (シ  
クロヘキサンカルボニルアミノ) ホスフィニル - 2 - ピペリドンの合成

(3 S) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - ピペリドン (545.  
4 mg, 1.6715 mmol) をピリジン (20 mL) に加温溶解した溶液に、

室温でシクロヘキサンカルボニルクロリド (0.27 mL, 2.0183 mmol) を滴下し、氷冷下3時間、室温で4時間攪拌した。

反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に30%アセトン水溶液を加え、ダイアニオンHP-20 (20 mL, 水-アセトン勾配溶出) にて精製を行った後、溶出5部のアセトンを減圧留去し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られたオイルをエーテル-n-ヘキサンにて結晶化を行うことにより目的化合物 (555.2 mg, 69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 内部標準TMS)

10 立体異性体A

9.23 (1H, brs), 7.42 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.28~7.38 (5H, m), 5.02 (2H, s), 4.53~4.57 (2H, m), 4.11 (1H, td,  $J=7.8, 12.2\text{ Hz}$ ), 3.73~3.82 (1H, m), 3.53~3.63 (1H, m), 2.14~2.23 (1H, m), 1.95~2.04 (1H, m), 1.47~1.92 (7H, m), 1.06~1.30 (6H, m).

立体異性体B

9.23 (1H, brs), 7.46 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.28~7.38 (5H, m), 5.02 (2H, s), 4.53~4.57 (2H, m), 3.94~4.02 (1H, m), 3.43~3.52 (2H, m), 2.14~2.23 (1H, m), 1.95~2.04 (1H, m), 1.47~1.92 (7H, m), 1.06~1.30 (6H, m).

MS (ESI+)

$m/z$ : 459  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

25 実施例55

(3S, P(SR))-3-アミノ-1-アミノ (シクロヘキサンカルボニルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドンの合成

(3S, P(SR))-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-アミノ (シクロヘキサンカルボニルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン (250.



2 mg, 0.5733 mmol) のエタノール (6 mL) 溶液に、パラジウム黒 (50.0 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。

反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより目的化合物 (170.0 mg, 98%) を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 内部標準TMS)

立体異性体A

9.20 (1H, brs), 4.53 (1H, brs), 4.52 (1H, brs), 3.66~3.74 (1H, m), 3.41~3.49 (1H, m), 3.28 (1H, dd,  $J=11.2, 6.8\text{ Hz}$ ), 2.15~2.25 (1H, m), 1.96~2.04 (1H, m), 1.55~1.89 (7H, m), 1.12~1.32 (6H, m).

立体異性体B

9.20 (1H, brs), 4.55 (1H, brs), 4.54 (1H, brs), 3.51~3.61 (1H, m), 3.41~3.49 (1H, m), 3.16 (1H, dd,  $J=11.2, 6.8\text{ Hz}$ ), 2.15~2.25 (1H, m), 1.96~2.04 (1H, m), 1.55~1.89 (7H, m), 1.12~1.32 (6H, m).

MS(ESI+)

$m/z$ : 325  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

20 実施例56

(3S, P(SR))-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-アミノ(フェノキシアセチルアミノ)ホスフィニル-2-ピペリドンの合成

(3S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ピペリドン (504.0 mg, 1.5446 mmol) をピリジン (20 mL) に加温溶解した溶液に、室温でフェノキシアセチルクロリド (0.32 mL, 2.3165 mmol) を滴下し、室温で16時間攪拌した。

反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に30%アセトン水溶液を加え、ダイアニオンHP-20 (20 mL, 水-アセトン勾配溶出) にて精製を行った後、溶出部のアセトンを減圧留去し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を飽和食塩

水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られたオイルをエーテル-n-ヘキサンにて結晶化を行うことにより目的化合物 (421.2 mg, 67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 内部標準TMS)

5 立体異性体A

9.57 (1H, brs), 7.52 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.27~7.39 (7H, m), 6.95 (1H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 6.87 (2H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 5.03 (2H, s), 4.82 (1H, brs), 4.81 (1H, brs), 4.55 (2H, q,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 10 4.14 (1H, td,  $J=7.8, 12.2\text{ Hz}$ ), 3.72~3.80 (1H, m), 3.48~3.58 (1H, m), 1.96~2.06 (1H, m), 1.64~1.88 (2H, m), 1.56 (1H, tt,  $J=12.2, 7.8\text{ Hz}$ ).

立体異性体B

15 9.57 (1H, brs), 7.53 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.27~7.39 (7H, m), 6.95 (1H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 6.84 (2H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 5.04 (2H, s), 4.82 (1H, brs), 4.81 (1H, brs), 4.50~4.64 (2H, m), 3.98~4.07 (1H, m), 3.48~3.66 (2H, m), 1.96~2.06 (1H, m), 20 1.64~1.88 (3H, m).

MS(ESI+)

$m/z$ : 483  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

実施例57

(3S, P(SR))-3-アミノ-1-アミノ(フェノキシアセチルアミノ)

25 ホスフィニル-2-ピペリドンの合成

(3S, P(SR))-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-アミノ(フェノキシアセチルアミノ)ホスフィニル-2-ピペリドン (200.9 mg, 0.4363 mmol) のエタノール (6 mL) 溶液に、パラジウム黒 (40.0 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。

反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより目的化合物 (139.0 mg, 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 内部標準TMS)

7.25~7.39 (2H, m), 6.95 (1H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 6.82~6.88 (2H, m), 4.76~4.84 (2H, m), 4.49~4.63 (2H, m), 3.16~3.80 (5H, m), 1.95~2.05 (1H, m), 1.62~1.88 (2H, m), 1.21~1.33 and 1.38~1.48 (1H, m).

MS(ESI+)

10  $m/z$ : 349  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

#### 実施例58

(3S, P(SR)) - 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-アミノ (シンナモイルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン の合成

(3S) - 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ピペリドン (835.5 mg, 2.5606 mmol) をピリジン (33 mL) に加温溶解した溶液に、室温でシンナモイルクロリド (511.9 mg, 3.0726 mmol) を加え、室温で18時間攪拌した。

反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に30%アセトン水溶液を加え、ダイアニオンHP-20 (20 mL, 水-アセトン勾配溶出) にて精製を行った後、溶出部のアセトンを減圧留去し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られたオイルをエーテル-n-ヘキサンにて結晶化を行うことにより目的化合物 (833.3 mg, 73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 内部標準TMS)

25 立体異性体A

9.61 (1H, s), 7.57~7.60 (2H, m), 7.52 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.41~7.48 (4H, m), 7.27~7.37 (5H, m), 6.72 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 5.00 (2H, s), 4.72 (1H, brs), 4.72 (1H, brs), 4.18 (1H,

t d,  $J=7.8, 11.7 \text{ Hz}$ ),  $3.82 \sim 3.90$  (1H, m),  $3.51 \sim 3.59$  (1H, m),  $1.54 \sim 2.07$  (4H, m).

立体異性体B

$9.61$  (1H, s),  $7.57 \sim 7.60$  (2H, m),  $7.52$  (1H, d,  $J=16.1 \text{ Hz}$ ),  $7.41 \sim 7.48$  (4H, m),  $7.27 \sim 7.37$  (5H, m),  $6.72$  (1H, d,  $J=16.1 \text{ Hz}$ ),  $5.00$  (2H, s),  $4.75$  (1H, b r s),  $4.75$  (1H, b r s),  $4.03$  (1H, q,  $J=6.8 \text{ Hz}$ ),  $3.58 \sim 3.72$  (2H, m),  $1.54 \sim 2.07$  (4H, m).

10 MS(ESI+)

$m/z : 479 [M+Na]^+$ .

実施例59

(3S, P(SR)) - 3-アミノ-1-アミノ(3-フェニルプロパノイルアミノ)ホスフィニル-2-ピペリドン合成

15 (3S, P(SR)) - 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-アミノ(シンナモイルアミノ)ホスフィニル-2-ピペリドン (201.0mg, 0.4404mmol) のエタノール (6mL) 溶液に、パラジウム黒 (20.0mg) を加え、水素雰囲気下、室温で20時間攪拌した。

反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより目的化合物 (140.5mg, 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 内部標準TMS)

$7.15 \sim 7.34$  (6H, m),  $3.95$  (2H, b r s),  $3.59 \sim 3.87$  (2H, m),  $3.28 \sim 3.38$  (1H, m),  $2.86 \sim 2.96$  (2H, m),  $2.58 \sim 2.68$  (2H, m),  $2.13 \sim 2.21$  (1H, m),  $1.71 \sim 2.02$  (2H, m),  $1.45 \sim 1.57$  (1H, m).

MS(ESI+)

$m/z : 347 [M+Na]^+$ .

実施例60

(3S, P(RS)) - 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-アミノ(4

ーメトキシベンゾイルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドンの合成

(3S) - 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ピペリドン (602.0 mg, 1.8450 mmol) をピリジン (24 mL) に加温溶解した溶液に、室温で4-メトキシベンゾイルクロリド (377.7 mg, 2.4121

5 mmol) を加え、同温で6時間攪拌した。

反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に30%アセトン水溶液を加え、結晶を濾取した。得られた結晶にアセトンを加え不溶物をろ過した後、ろ液を濃縮し、得られた結晶を酢酸エチル-エーテルの混合溶媒で洗浄することにより目的化合物 (220.1 mg, 26%) を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 内部標準TMS)

立体異性体A

9.49 (1H, brs), 7.89 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.27~7.37 (5H, m), 7.01 (2H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 4.99 (2H, s), 4.69~  
15 4.73 (2H, m), 4.12~4.20 (1H, m), 3.84~3.93 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.53~3.62 (1H, m), 1.50~2.07 (4H, m).

立体異性体B

9.49 (1H, brs), 7.89 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.43  
20 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.27~7.37 (5H, m), 7.01 (2H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 4.99 (2H, s), 4.69~4.73 (2H, m), 3.99~4.07 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.62~3.72 (2H, m), 1.50~2.07 (4H, m).

MS (ESI+)

25  $m/z$ : 483  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

実施例61

(3S, P(SR)) - 3-アミノ-1-アミノ (4-メトキシベンゾイルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドンの合成

(3S, P(SR)) - 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-アミノ

(4-メトキシベンゾイルアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン (112.5 mg, 0.2243 mmol) のエタノール (15 mL) 溶液に、パラジウム黒 (20.0 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で20時間攪拌した。

反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより目的化合物 (79.0 mg, 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 内部標準TMS)

7.84 and 7.83 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.27~7.34 (1H, m), 6.87 (2H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 4.04~4.29 (2H, m), 3.70~4.03 (2H, m), 3.82 and 3.83 (3H, s), 3.35~3.43 (1H, m), 2.15~2.25 (1H, m), 1.77~2.11 (2H, m), 1.49~1.63 (1H, m).

MS (ESI+)

$m/z$ : 349  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

#### 試験例 1

#### 15 薬剤性白血球減少症に対する薬効評価試験

実施例1の化合物の薬剤性白血球減少症に対する薬効評価を、Okabeらの方法 (薬理と治療, Vol. 19, No. 6, p55, 1991) に準じて行った。

ICR系マウス (Crj: CD-1) の雄8週齢を試験に供した。群構成は3群構成で、動物数を3~4匹/群とした。投与はDay 0にシクロfosファミド200 mg/kgを全群に単回腹腔内投与し、翌日から第1群 (対照群) には生理食塩液、第2群には実施例1の化合物の30 mg/kg/day、第3群には実施例1の化合物の100 mg/kg/dayを静脈内に5日間 (Day 1~Day 5) 反復投与した。採血をDay 0 (シクロfosファミド投与前)、2, 4, 6, 8及び10に眼窩静脈から行い、白血球数を経時的に測定することで、シクロfosファミドの白血球減少症に対する白血球増加作用を検討した。その結果を表1に示す。

表 1

実施例 1 の化合物による白血球数の回復 (単位:  $\times 100$ /ミリメートル立方)

	第 1 群 (対照群)	第 2 群	第 3 群
Day 0	60 $\pm$ 16.8	33 $\pm$ 7.8	81 $\pm$ 38.7
5 Day 2	18 $\pm$ 6.6	23 $\pm$ 14.2	25 $\pm$ 8.3
Day 4	9 $\pm$ 2.9	7 $\pm$ 1.8	13 $\pm$ 6.8
Day 6	21 $\pm$ 2.5	25 $\pm$ 6.2	124 $\pm$ 144.2
Day 8	71 $\pm$ 31.7	108 $\pm$ 52.8	139 $\pm$ 36.7
Day 10	55 $\pm$ 11.3	58 $\pm$ 16.1	49 $\pm$ 7.3

すなわち、対照群の白血球数が Day 0、2、4、6、8、及び 10 でそれぞれ 100、30、15、35、118、及び 92% であるのに対し、実施例 1 の化合物の 30 mg/kg/day では Day 0、2、4、6、8、及び 10 でそれぞれ 100、70、21、76、327、及び 176% であり、実施例 1 の化合物の 100 mg/kg/day では Day 0、2、4、6、8、及び 10 でそれぞれ 100、31、16、153、172、及び 60% を示した。このことから、シクロフォスファミド投与後の白血球数の初期値への回復は対照群が 8 日を要するのに比し、実施例 1 の化合物投与群では 6 日と回復を速め、かつ、Day 8 のデータから強力な白血球数増加作用があることが明らかになった。

## 試験例 2

## 20 正常マウスでの白血球増加及び血小板減少検討試験

ICR 系マウス (Crj: CD-1) の雄 8 週齢を試験に供した。群構成は 5 群構成で、第 1 群には溶媒である生理食塩液、第 2 群には実施例 45 の化合物 (実施例 1 の化合物の塩酸塩) を 1.0 mg/kg/day、第 3 群には実施例 45 の化合物を 5.0 mg/kg/day、第 4 群には実施例 45 の化合物を 25.0 mg/kg/day、第 5 群にはスルフォスチン (WO 99/25719、特開 2000-327689、(3S, PR)-3-アミノ-1-アミノ (スルホアミノ) ホスフィニル-2-ピペリドン) を 5.0 mg/kg/day に設定し、動物数を 3~4 匹/群とした。投与は静脈内に 5 日間反復投与し、投与期間終了翌日に麻酔下腹大動脈から血液を採取し白血球数及び血小板数を測定した。その結果

を表 2 に示す。

表 2

実施例 45 の化合物及びスルフォスチンによる白血球数（単位：x 100 / ミリメートル立方）及び血小板数の測定（単位：x 10000 / ミリメートル立方）

5	白血球数	血小板数
第 1 群（対照群）	6 ± 1	78.4 ± 11.3
第 2 群	25 ± 13	76.0 ± 7.8
第 3 群	23 ± 19	84.9 ± 8.3
第 4 群	40 ± 18	81.1 ± 8.0
10 第 5 群	15 ± 5	57.1 ± 5.1

実施例 45 の化合物は対照群に対して 10 mg / kg / day 群で 4.2 倍、50 mg / kg / day 群で 3.8 倍、250 mg / kg / day 群で 6.7 倍の白血球数の増加を示した。

また、スルフォスチンが対照群に比べて血小板数を減少させるのに対して（7  
15 3%）、実施例 45 の化合物はいずれの群においても血小板数を減少させないことを示した。

以上、本発明の  $\alpha$ -アミノ-N-（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体は強力な白血球数増加作用を有し、感染症の予防又は治療剤として有用であることが明らかになった。更には、本発明の  $\alpha$ -アミノ-N-（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体は血小板数を減少させないことから、臨床に適用するうえで  
20 安全性に優れていることが明らかになった。

### 試験例 3

#### ジペプチジルペプチダーゼ I V 活性の測定

3. 2 mM グリシル・プロリル・ $\beta$ -ナフチルアミド（バッケム社、スイ  
25 ス） 0.025 ml、0.1 M トリス-マレイン酸緩衝液（pH 7.2）0.1 ml、更に薬剤を加え、最終容量を水で 0.2 ml に調製する。混合溶液を 37℃、10 分間加温し、ラット腎臓のホモジネートを用い硫酸アンモニウム分画により部分精製したジペプチジルペプチダーゼ I V 溶液 0.025 ml を加え、37℃、1 時間反応させた。反応後、10%ポリオキシエチレン（20）ソルビ



- ターンモノウレート及び0.2%ファーストガーネットGBC塩（シグマ社、米国）を含む0.5Mクエン酸ナトリウム緩衝液（pH3.78）を0.1ml加えて反応を停止し、525nmにおける吸光度（a）を測定した。同時に、検体を含まない緩衝液のみを用いた盲検の吸光度（b）を測定し、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害率を計算式の $[(b-a)/b] \times 100$ により計算した。
- 5 この方法により測定した本発明化合物のジペプチジルペプチダーゼIV50%阻害活性値を表3に示す。

表 3

本発明化合物のジペプチジルペプチダーゼ I V 50%阻害活性値 (単位: マイクログラム/ミリリットル)

化合物番号	50%阻害活性値
5 実施例 1 の化合物	0.017
実施例 11 の化合物	1.5
実施例 15 の化合物	1.7
実施例 17 の化合物	1.5
実施例 22 の化合物	0.29
10 実施例 25 の化合物	0.86
実施例 28 の化合物	4.2
実施例 31 の化合物	0.93
実施例 34 の化合物	1.1
実施例 37 の化合物	2.1
15 実施例 39 の化合物	0.71
実施例 41 の化合物	0.035
実施例 42 の化合物	0.0093
実施例 43 の化合物	0.022
実施例 44 の化合物	0.0020
20 実施例 48 の化合物	0.38
実施例 51 の化合物	0.30
実施例 53 の化合物	0.43
実施例 55 の化合物	0.48
実施例 57 の化合物	0.061
25 実施例 59 の化合物	0.29
実施例 61 の化合物	0.35

以上、本発明の  $\alpha$ -アミノ-N- (ジアミノホスフィニル) ラクタム誘導体は強力なジペプチジルペプチダーゼ I V 作用を有していることから、ジペプチジルペプチダーゼ I V が関与していると考えられる疾病の予防又は治療剤、例えばホ

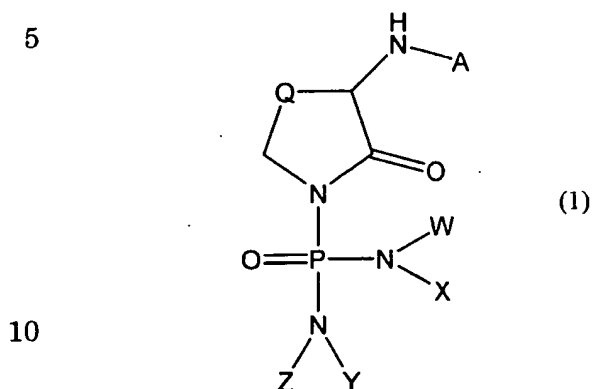
ルモン調節剤、免疫調節剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤、抗リウマチ剤、抗H I V剤、2型糖尿病治療剤などになり得ることが明らかになった。

#### 産業上の利用可能性

- 本発明によれば、骨髓抑制に対する予防剤又は治療剤、感染症治療剤並びに白
- 5 血球増加剤として使用するための新規な $\alpha$ -アミノ-N-(ジアミノホスフィニル)ラクタム誘導体が提供される。また、本発明によればジペプチジルペプチダーゼ I V阻害作用を有する新規な $\alpha$ -アミノ-N-(ジアミノホスフィニル)ラクタム誘導体が提供される。更に、本発明によれば前記症状等に有効な本発明の新規な $\alpha$ -アミノ-N-(ジアミノホスフィニル)ラクタム誘導体を含む哺乳動
- 10 物の医薬が提供される。

## 請求の範囲

## 1. 下記一般式 (1)



(式中、Aは水素原子、低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルケニル基、又はシクロアルキル基を示し、それぞれの基は置換されてもよく、置換される場合には低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アル

15 コキシ基、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ヘテロアリールアミノ基、低級アシルアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基又は低級アルキルアミノカルボニル基で置換されることを示す；W、X、Y及びZはそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アル

20 ルケニル基、シクロアルキル基、低級アシル基、アリールアシル基、ヘテロアリールアシル基、低級アルキルアミノカルボニル基、又はアリールアミノカルボニル基を示し、それぞれの基は置換されてもよく、置換される場合には低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルコキシ基、アリールオキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、シア

25 ノ基、ニトロ基、カルバモイル基、又は低級アルキルアミノカルボニル基で置換されることを示し、又はWとX、若しくはYとZの一方又は両方が、飽和又は不飽和の炭素－炭素結合、又は窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1～3個含む飽和又は不飽和の炭素－炭素結合を介して環状基を形成し、

それぞれの基は無置換又は置換されてもよく、置換される場合には低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、又はカルボキシ基からなるグループから選択される置換基で置換されることを示し、環を形成しないW、X又はY、Zは前述の置換基を有することを示す；Qは

5  $-(CH_2)_n-$  (nは0～3を示す) を示す。) で表わされる $\alpha$ -アミノ-N-(ジアミノホスフィニル) ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

2. 一般式(1)において、Aが水素原子又は低級アルキル基を示し、低級アルキル基は置換されてもよく、置換される場合にはアリール基若しくはヘテロアリール基で置換されることを示す、請求項1記載の $\alpha$ -アミノ-N-(ジアミノホスフィニル) ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

10

3. 一般式(1)において、Aが水素原子を示し、W、X、Y及びZがそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル基、アリール基、低級アシル基、アリールアシル基、低級アルキルアミノカルボニル基、又はアリールアミノカルボニル基を示し、それぞれの基は置換されてもよく、置換される場合には低級アルキル基、アリール基、低級アルコキシ基、アリールオキシ基、カルボキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルバモイル基、又は低級アルキルアミノカルボニル基で置換されることを示し、Qは $-(CH_2)_n-$  (nは0～3を示す) を示す、請求項1記載の $\alpha$ -アミノ-N-(ジアミノホスフィニル) ラクタム誘導体又は

15

20 その薬理学的に許容される塩。

4. 一般式(1)において、Aが水素原子を示し、W、X、Y及びZがそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル基、フェニル基、4-メトキシフェニル基、アセチル基、ブタノイル基、フェニルアセチル基、3-フェニルプロパノイル基、フェノキシアセチル基、t-ブチルアセチル基、シクロヘキサンカルボニル基、シンナモイル基、ベンゾイル基、4-メトキシベンゾイル基、4-ニトロベンゾイル基、4-フルオロベンゾイル基、テノイル基、エチルアミノカルボニル基、又はフェニルアミノカルボニル基を示し、Qは $-(CH_2)_n-$  (nは0～3を示す) を示す、請求項1記載の $\alpha$ -アミノ-N-(ジアミノホスフィニル) ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

25

5. 一般式(1)において、Aが水素原子を示し、W、X、Y及びZがそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル基、フェニル基、4-メトキシフェニル基、アセチル基、ブタノイル基、フェニルアセチル基、3-フェニルプロパノイル基、フェノキシアセチル基、*t*-ブチルアセチル基、シクロヘキサンカルボニル基、
- 5 シンナモイル基、ベンゾイル基、4-メトキシベンゾイル基、4-ニトロベンゾイル基、4-フルオロベンゾイル基、テノイル基、エチルアミノカルボニル基、又はフェニルアミノカルボニル基を示し、Qが $-(CH_2)_2-$ (エチレン基)を示す、請求項1記載の $\alpha$ -アミノ-N-(ジアミノホスフィニル)ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。
- 10 6. 一般式(1)において、Aが水素原子を示し、W、X、Y及びZが全て水素原子を示し、Qが $-(CH_2)_n-$ (*n*は0~3を示す)を示す、請求項1記載の $\alpha$ -アミノ-N-(ジアミノホスフィニル)ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。
7. 一般式(1)において、Aが水素原子を示し、W、X、Y及びZは全て水
- 15 素原子を示し、Qが $-(CH_2)_2-$ (エチレン基)を示す、請求項1記載の $\alpha$ -アミノ-N-(ジアミノホスフィニル)ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。
8. 一般式(1)において、Aが水素原子を示し、W、X、Y及びZは全て水
- 20 素原子を示し、Qが $-CH_2-$ (メチレン基)を示す、請求項1記載の $\alpha$ -アミノ-N-(ジアミノホスフィニル)ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。
9. 一般式(1)において、Aが低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルケニル基、又はシクロアルキル基を示し、それぞれの基は置換されてもよく、置換される場合には低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール
- 25 基、低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、又は低級アルキルアミノカルボニル基で置換されることを示し、W、X、Y及びZがそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル基、アリール基、シクロアルキル基、低級アシル基、アリールアシル基、ヘ

テロアリールアシル基、低級アルキルアミノカルボニル基、又はアリールアミノカルボニル基を示し、それぞれの基は置換されてもよく、置換される場合には低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルコキシ基、アリールオキシ基、カルボキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルバモイル基、

5 又は低級アルキルアミノカルボニル基で置換されることを示し、Qは

—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—(nは0～3を示す)を示す、請求項1記載のα-アミノ-N—(ジアミノホスフィニル)ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

10 10. 一般式(1)において、Aが低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルケニル基、又はシクロアルキル基を示し、それぞれの基は置換されてもよく、置換される場合には低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、又は低級アルキルアミノカルボニル基で置換されることを示し、W、X、Y及びZが全て水素原子を示し、Qは

15 —(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—(nは0～3を示す)を示す、請求項1記載のα-アミノ-N—(ジアミノホスフィニル)ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

20 11. 一般式(1)において、Aが低級アルキル基、又はシクロアルキル基を示し、それぞれの基は置換されてもよく、置換される場合には低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、又は低級アルキルアミノカルボニル基で置換されることを示し、W、X、Y及びZは全て水素原子を示し、Qは

—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—(nは0～3を示す)を示す、請求項1記載のα-アミノ-N—(ジアミノホスフィニル)ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

25 12. 一般式(1)において、Aが低級アルキル基、又はシクロアルキル基を示し、それぞれの基は置換されてもよく、置換される場合にはアリール基又はヘテロアリール基で置換されることを示し、W、X、Y及びZは全て水素原子を示し、Qは—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—(nは0～3を示す)を示す、請求項1記載のα-アミノ-N—(ジアミノホスフィニル)ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容さ

れる塩。

13. 一般式(1)において、Aがフェニル基、又は2-フリル基で置換されてもよいメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、又はn-ブチル基を示し、W、X、Y及びZはすべて水素原子を示し、Qは $-(CH_2)_n-$  (nは0~3を示す)を示す、請求項1記載の $\alpha$ -アミノ-N- (ジアミノホスフィニル) ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

14. 一般式(1)において、Aがフェニル基、又は2-フリル基で置換されてもよいメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、又はn-ブチル基を示し、W、X、Y及びZはすべて水素原子を示し、Qは $-(CH_2)_n-$  (nは1又は2)を示す、請求項1記載の $\alpha$ -アミノ-N- (ジアミノホスフィニル) ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

15. 請求項1~14のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする哺乳動物の医薬品又は疾病の予防若しくは治療剤。

16. 請求項1~14のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする骨髄抑制性疾患の予防又は治療剤。

17. 請求項1~14のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする白血球減少症の予防又は治療剤。

18. 請求項1~14のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする感染症の予防又は治療剤。

20. 19. 請求項1~14のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする白血球増加剤。

20. 請求項1~14のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とするジペプチジルペプチダーゼI V阻害剤。

21. 請求項1~14のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする免疫調節剤、ホルモン調節剤、抗炎症剤、抗HIV剤、抗アレルギー剤、又はリウマチ予防又は治療剤。

22. 請求項1~14のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする2型糖尿病の予防又は治療剤。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/03534

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07F9/59, A61K31/675, A61P3/10, 5/00, 7/00, 7/06, 29/00, 31/00, 31/18, 37/02, 37/08, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07F9/533-9/59, A61K31/675, A61P3/10, 5/00, 7/00, 7/06, 29/00, 31/00, 31/18, 37/02, 37/08, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1184388 A1 (Zaidann Hojin Biseibutsu Kagaku Kenkyu Kai), 06 March, 2002 (06.03.02), & JP 2000-327689 A	1-22
A	US 6214340 B1 (Zaidann Hojin Biseibutsu Kagaku Kenkyu Kai), 10 April, 2001 (10.04.01), & WO 99/25719 A1 & EP 1043328 A1	1-22
A	JP 54-12391 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 30 January, 1979 (30.01.79), (Family: none)	1-22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
11 June, 2003 (11.06.03)

Date of mailing of the international search report  
01 July, 2003 (01.07.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07F9/59、A61K31/675、  
A61P3/10、5/00、7/00、7/06、29/00、31/00、31/18、  
37/02、37/08、43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07F9/533~9/59、A61K31/675、  
A61P3/10、5/00、7/00、7/06、29/00、31/00、31/18、  
37/02、37/08、43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)、REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 1184388 A1(Zaidann Hojin Biseibutsu Kagaku Kenkyu Kai) 2002.03.06 & JP 2000-327689 A	1-22
A	US 6214340 B1(Zaidann Hojin Biseibutsu Kagaku Kenkyu Kai) 2001.04.10 & WO 99/25719 A1 & EP 1043328 A1	1-22
A	JP 54-12391 A(山之内製薬株式会社)1979.01.30(ファミリーなし)	1-22

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11.06.03

国際調査報告の発送日

01.07.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

穴吹 智子

4H

8413

電話番号 03-3581-1101 内線 3443